

Universitätskinder- und Jugendklinik Rostock
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. D. Haffner

**Erythropoetin vs. Erythrozytenkonzentrat – Eine vergleichende retrospektive
Studie zur Optimierung der Prävention und Behandlung der
Frühgeborenenanämie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
„Doktor der Medizin“
Medizinische Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Theresa Warne

Rostock, im Januar 2010

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Radke, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ernst-von-Bergmann-Klinikum Potsdam
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Haffner, Universitäts-Kinder- und Jugendklinik Rostock
3. Gutachter: PD Dr. med. habil. Thomas Erler, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Carl-Thiem-Klinikum Potsdam

Datum der Einreichung: 08.04.2010

Datum der mündlichen Prüfung: 23.11.2010

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

- 1.1 Funktionelle und morphologische Unreife - ein dominierendes medizinisches Problem bei der Versorgung von Frühgeborenen
- 1.2 Pathophysiologische Grundlagen der Frühgeborenenanämie
- 1.3 Anämieformen
- 1.4 Symptome der Frühgeborenenanämie
- 1.5 Therapie der Frühgeborenenanämie
 - 1.5.1 Feto-plazentare Abnabelung
 - 1.5.2 Eisensubstitution
 - 1.5.3 Transfusion von Erythrozytenkonzentrat
 - 1.5.4 Erythropoetin

2 Fragestellung

3 Material und Methoden

- 3.1 Material
 - 3.1.1 Patientendaten
 - 3.1.2 Laborparameter
 - 3.1.3 Erythropoetingabe
- 3.2. Gruppeneinteilung der Patienten
 - 3.2.1 Gestationsalter
 - 3.2.2 Therapieform
- 3.3 Statistische Methoden

4 Ergebnisse

- 4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs
- 4.2 Beschreibung der Risikogruppen
 - 4.2.1 Risikogruppe I
 - 4.2.2 Risikogruppe II
 - 4.2.3 Risikogruppe III
- 4.3 Beschreibung der Therapiegruppen

4.3.1	Therapiegruppe I – keine Behandlung
4.3.2	Therapiegruppe II – Transfusion
4.3.3	Therapiegruppe III – Erythropoetin
4.3.4	Therapiegruppe IV – Kombinationstherapie
4.4	Hämatokritverlauf
4.4.1	Hämatokritverlauf in der Gesamtpopulation
4.4.2	Hämatokritverlauf in Risikogruppe I
4.4.3	Hämatokritverlauf in Risikogruppe II
4.4.4	Hämatokritverlauf in Risikogruppe III
4.5	Hämoglobinverlauf
4.5.1	Hämoglobinverlauf in der Gesamtpopulation
4.5.2	Hämoglobinverlauf in Risikogruppe I
4.5.3	Hämoglobinverlauf in Risikogruppe II
4.5.4	Hämoglobinverlauf in Risikogruppe III
4.6	Retikulozytenverlauf in der Gesamtpopulation
5	Diskussion
5.1	Erythropoetin versus Transfusion – Erfahrungen aus den letzten zwei Dekaden
5.2	Anwendung der Erythropoetintherapie in der Kinderklinik des Ernst-von-Bergmann-Klinikums Potsdam
5.3	Interpretation der Ergebnisse
5.3.1	Gesamtpopulation
5.3.2	Risikogruppe I
5.3.3	Risikogruppe II
5.3.4	Risikogruppe III
5.3.5	Retikulozytenverlauf
5.3.6	Zusammenfassung
5.4	Perspektiven
5.4.1	Nebenwirkungen von Erythropoetin
5.4.2	Protektive Effekte von Erythropoetin
5.5	Problematik
6	Literaturverzeichnis

7	Anhang (Tabellenverzeichnis)
	Abkürzungsverzeichnis
	Thesen
	Selbstständigkeitserklärung
	Danksagung
	Lebenslauf

1 Einleitung

1.1 Funktionelle und morphologische Unreife - ein dominierendes medizinisches Problem bei der Versorgung von Frühgeborenen

Frühgeborene stellen – in Abhängigkeit von ihrem Gestationsalter - eine ganz besondere medizinische Herausforderung dar. Bei ihnen handelt es sich um die einzige Patientengruppe, die medizinischen Widrigkeiten vor, während und nach der Geburt in besonders hohem Maße ausgesetzt ist und die deren Abwehr mit funktionell unreifen Organsystemen realisieren muss. Beginnend mit Krankheiten (meist ascendierenden Infektionen der Geburtswege) oder anderen Faktoren, die zur Frühgeburtlichkeit führen, folgt diesen Störungen eine meist unnatürliche, weil operative Geburt mit einem daraus wiederum folgenden hohen Störpotential. Der schon bei reifen Neugeborenen nicht selten problematische Anpassungsprozess an das extrauterine Leben wird bei Frühgeborenen durch die genannten Störungen sowie die Notwendigkeit lebensrettender oder -erhaltender medikamentöser und apparativer Interventionen kompliziert. Eine für die postnatale Akutsituation aber auch für die mittelfristige und Langzeitprognose bedeutsame Stellgröße ist die Versorgung der Organsysteme mit Sauerstoff.

Das erythropoetische System unterliegt bei der neonatologischen Akut- und Langzeitversorgung den gleichen lokalisierten oder systemischen Störungen wie andere Organsysteme auch, wobei der Wechsel vom intra- in das extrauterine Leben bei der Anpassung der Erythropoese bekanntermaßen nicht dieselbe Dynamik zeigt, wie z.B. die Funktionen von Herz oder Lunge.

Der Aspekt Entwicklung als Wertgröße ist ohne eine kontinuierliche und sichere Sauerstoffversorgung der Organsysteme nicht denkbar. Aus diesem Grund sind Ersatz oder Supplementation von Erythrozyten bzw. von Synthesefaktoren von Erythrozyten, wie z.B. das Erythropoetin, seit Jahren im Blickfeld der Akutneonatalogie aber auch der pädiatrischen Entwicklungsdiagnostik schlechthin. Durch Einführung synthetisch herstellbaren Erythropoetins haben sich die Handlungsmaximen international in den letzten Jahren deutlich gewandelt. Ein Teil dieses Wandels findet sich in der Analyse der vorliegenden Arbeit, in der es um das Problem der Prävention und Therapie der Frühgeborenenanämie mit verschiedenen

Methoden (Erythrozytensupplementation vs. Erythropoetin) geht. Die Arbeit ist als Resultat einer klinikinternen neonatologischen Qualitätskontrolle im Kontext mit den Entwicklungen der letzten 10 bis 15 Jahre auf dem Gebiet der Vermeidung der Frühgeborenenanämie zu verstehen.

1.2 Pathophysiologische Grundlagen der Frühgeborenenanämie

Zum Zeitpunkt der Geburt unterliegt der Fetus einer Reihe von Umstellungsvorgängen in der Erythropoese. Alle Neugeborene erfahren in den ersten Lebenswochen einen Abfall des Hämatokrits, der Hämoglobinkonzentration und der Erythrozytenkonzentration, assoziiert mit niedrigen Plasmakonzentrationen von Erythropoetin. Hämoglobinwerte für gesunde Reifgeborene direkt nach der Geburt betragen nach Oski und Naiman (1) im Mittel 16,8 g/dl. Der postnatale Abfall des Hämoglobinwertes mit durchschnittlich auf 11,5 g/dl nach ca. zehn Wochen (2) tritt bei jedem gesunden Neugeborenen auf und wird als Trimenonreduktion bezeichnet. Es resultiert eine physiologische Neugeborenenanämie. Da es im Rahmen der Trimenonreduktion kompensatorisch zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve und somit zur leichteren Sauerstoffabgabe an das Gewebe kommt (3), ist diese Anämie im Normalfall symptomlos. Zwischen dem vierten und dem sechsten Monat sind die perinatalen Umstellungsvorgänge überwunden. Es lassen sich steigende Erythropoetinspiegel mit konsekutiv steigender Hämoglobinkonzentration nachweisen (4).

Im Gegensatz zur Neugeborenenanämie, ist die Frühgeborenenanämie nicht physiologisch (5). Es handelt sich um eine normochrome, normozytäre Anämie, gekennzeichnet durch geringe Retikulozytenzahlen, einen Hämatokrit von 20-30%, verminderte erythropoetische Knochenmarkaktivität und eine geringe endogene Erythropoetin-Konzentration, sowie refraktäres Verhalten gegenüber Eisen, Folsäure und Vitamin E-Substitution. Zusätzlich zu den oben genannten physiologischen addieren sich pathologische Faktoren, die diese symptomatische Anämie begünstigen. Nach Maier und Obladen (6) lassen sich hierbei hämorrhagische und hyporegenerative Komponenten unterscheiden.

1.3 Anämieformen

Hämorrhagische Anämie. Diese Anämie, gekennzeichnet durch Blutverlust, tritt als Frühform kurz nach der Geburt auf. Gründe hierfür sind zum einen peripartale Blutungen, z.B. Plazentablutungen und Hämatome (7). Zum anderen kommt es besonders bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen durch zahlreiche Blutabnahmen zu beträchtlichen iatrogenen Blutverlusten. Der durchschnittliche Blutverlust nach diagnostischen Blutabnahmen variiert zwischen 7 und 51 ml/kg Körpergewicht, bezogen auf den Zeitraum von vier Wochen. Bei VLBW kann sich dieser erhebliche diagnostische Blutverlust innerhalb weniger Wochen zum gesamten Blutvolumen aufaddieren (6).

Hyporegenerative Anämie. Bei der hyporegenerativen Form der Anämie - auch als Spätform bezeichnet - steht der Rückgang der Erythropoese im Vordergrund. Je früher ein Neugeborenes zur Welt kommt, desto eher und tiefer tritt das Trimenontief auf. Ursache der hyporegenerativen Anämieform sind die signifikanten Veränderungen der arteriellen Sauerstoffspannung bei der Umstellung von plazentarer auf pulmonale Oxygenierung. Durch den Übergang vom Plazenta- zum Lungenkreislauf ist der O_2 -Partialdruck erhöht. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der Erythrozytenproduktion mit einer Reduktion der Retikulozytenzahl. Hinzu tritt die Tatsache, dass bei Frühgeborenen Erythropoetin hauptsächlich von der Leber produziert wird. Der Wechsel von der hepatischen zur renalen Produktion findet erst um den physiologischen Geburtstermin statt (6). Der O_2 -Sensor der Leber scheint weniger sensibel auf Hypoxie als der O_2 -Sensor der Niere zu reagieren, so dass Frühgeborene mit persistierender hepatischer Erythropoetinproduktion nur eingeschränkt auf Hypoxie mit erhöhter Erythropoetinproduktion und damit verbundener Erythrozytenproduktion reagieren können. Weitere Eigenschaften, die eine hyporegenerative Anämie begünstigen sind ein niedriger Anfangshämatokrit im Vergleich zu Reifgeborenen, ein beschleunigter Abbau fetaler Erythrozyten sowie die Hämodilution durch das beschleunigte Körperwachstum mit einer Zunahme des Kreislaufvolumens.

1.4 Symptome der Frühgeborenenanämie

Aufgrund der reduzierten Sauerstoffkapazität kommt es zum Sauerstoffmangel im Gewebe mit konsekutiver chronischer Hypoxie und metabolischer Azidose. Eine

Gewebshypoxie des Atem- und Kreislaufzentrums im Gehirn führt zu ausgeprägten kardialen und respiratorischen Symptomen wie Tachykardien, Bradykardien, Tachypnoen und rezidivierenden Apnoen mit Sauerstoffsättigungsabfall. Klinisch zeigen sich Gedeihstörungen und Trinkschwäche, Blässe und Lethargie. Als Folgen der Sauerstoffmangelversorgung können zum Beispiel eine mesenteriale Hypoperfusion, eine Aggravierung einer Bronchopulmonalen Dysplasie oder eines Ductus arteriosus Botalli resultieren (6).

1.5 Therapie der Frühgeborenenanämie

In der Literatur sind vor allem folgende Ansätze zur Prävention und Therapie der Frühgeborenenanämie beschrieben: verzögerte plazento-fetale Abnabelung, Bluttransfusion, Gabe von Eisen oder rekombinantem Erythropoetin (rhEPO), auf die jeweils kurz eingegangen wird.

1.5.1 Feto-plazentare Abnabelung

Schon die Wahl des Geburtsmodus stellt eine Präventionsmethode der Frühgeborenenanämie dar: Nach der Geburt konstringieren die Nabelarterien. Die Nabelvenen dagegen bleiben offen, so dass Blut gemäß der Schwerkraft zum Neugeborenen fließen kann, wenn es unterhalb des Introitus vaginae gehalten wird. Bei vollständiger Entleerung der Plazentagefäße kann das Blutvolumen des Neugeborenen um bis zu 60 % erhöht werden (8,9). Dadurch werden u. a. auch Hämoglobin-, Erythrozyten- und Hämatokritwerte beeinflusst. In einer Studie von Usher (9) wird berichtet, dass Neugeborene, die spät, d.h. nach Sistieren der Nabelschnurpulsation, abgenabelt wurden, eine durchschnittliche Erythrozytenmasse von 49 ml/kg hatten. Neugeborene, die unmittelbar nach der Entwicklung abgenabelt wurden, hatten dagegen nur eine Erythrozytenmasse von 31ml/kg Körpergewicht. Es wird deutlich, dass bei der Interpretation von Blutwerten von Neugeborenen der Zeitpunkt der Abnabelung zu berücksichtigen ist. Die Auswertung der Daten von 15 weiteren Studien (10) ergab, dass sich das Anämierisiko für Neugeborene, die frühestens nach zwei Minuten abgenabelt wurden nahezu halbierte.

1.5.2 Eisensubstitution

Eisen als wichtiger Bestandteil des Hämoglobins befähigt die Erythrozyten zum Sauerstofftransport. Frühgeborene haben bei Geburt nur geringe Eisenspeicher, die durch zahlreiche Blutentnahmen zusätzlich entleert werden (6). Weiterhin kommt es aufgrund der schnellen postnatalen Wachstumsrate bei ihnen zu einer raschen Erschöpfung der Eisenspeicher. Es herrscht Konsens, dass Frühgeborene ohne Eisensupplementierung eine Eisenmangelanämie entwickeln und deshalb spätestens ab dem 2. Lebensmonat mit Eisen versorgt werden müssen. Maier et al. (11) betonen die Wichtigkeit einer möglichst hohen Eisensubstitutionsdosis von 2-4 mg/kg/d, um die Erythropoese zu steigern und die Transfusionsbedürftigkeit zu senken. Die Gabe von Eisen erfolgte in zahlreichen Studien mit oralen Eisenpräparaten. Aufgrund der unsicheren Absorption und des Auftretens intestinaler Beschwerden - Übelkeit, Erbrechen, Durchfall - erklärten Meyer et al. (12) die intravenöse Eisensubstitution als effizientere Methode. Sie zeigten, dass die intravenöse Gabe von 6 mg/kg/Tag sicher und bei Frühgeborenen ohne enterale Nahrungszufuhr und mit geringen Eisenspeichern indiziert ist.

1.5.3 Transfusion von Erythrozytenkonzentrat

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentrat wird durchgeführt, um einen bestimmten Hämatokrit aufrechtzuhalten, der im jeweiligen klinischen Zustand des Frühgeborenen als wünschenswert erachtet wird. Aus einer frühen Studie von Strauss im Beginn der 90iger Jahre geht hervor, dass ein beatmetes Kind unter 1000 Gramm Geburtsgewicht jeden 2. bis 3. Tag eine Transfusion erhält (13).

In den letzten 15 Jahren zeigte sich eine kontinuierliche Reduktion in der Durchführung von Bluttransfusionen bei Frühgeborenen. Diese Tatsache begründet sich zum einen in der verbesserten Prävention und Therapie des Atemnotsyndroms mit Surfactant und den Möglichkeiten assistierter Beatmung sowie der Inhalation von Nitritoxid; zum anderen in einer Reduktion diagnostischer Blutabnahmen (14). Einen großen Einfluss hat die Einführung restriktiver Transfusionsrichtlinien begründet durch das zunehmende Bewusstsein der damit zusammenhängenden Risiken (15-17) und die Einführung der Erythropoetintherapie.

In einer Arbeit von Madsen et al. (18), die die Auswirkung von iatrogenem Blutverlust an 99 Frühgeborenen untersuchten, ergaben sich eine gehäufte Anzahl von

Blutentnahmen in der ersten Lebenswoche, bei VLBW und bei schwer kranken Kindern. Hierbei zeigte sich eine hoch signifikante Korrelation zwischen iatrogenem Blutverlust und transfundiertem Blutvolumen.

Indikation zur Transfusion. Klare Grenzen, wann ein Frühgeborenes zu transfundieren ist, gibt es nicht. Indikationen sind kumulative diagnostische Blutverluste, ein Absinken des Hämatokrit- und Hämoglobinwertes sowie das Auftreten von Anämiesymptomen.

Der gemessene Hämatokrit ist bei anämischen Frühgeborenen schwierig zu bewerten, da bei ihnen nicht nur die Erythrozytenmasse, sondern auch das Plasmavolumen vermindert ist. Er kann demnach trotz ausgeprägter Anämie falsch hoch sein (19). Auch die Orientierung am Hämoglobinwert ist nicht immer eindeutig, da manche Frühgeborene sehr geringe Hämoglobinwerte tolerieren, ohne klinische Symptome zu zeigen und andere bei ähnlichen Werten durchaus klinisch auffällig sind (20).

Die Definitionen von kritischen Laborwerten sind somit uneinheitlich. Oft ist es also nicht klar, ab wann eine Anämie eine Transfusion zur Folge haben muss.

Zur Orientierung wurden deshalb Richtlinien zur Transfusion von Frühgeborenen erstellt. Hier handelt es sich um eine Liste klinischer Situationen, die eine Transfusion gerechtfertigen. Sie stellen aber keine absoluten Indikationen dar. Unabhängig davon, welche Laborwerte die Anämie definieren, wird empfohlen, die Entscheidung zu einer Transfusion von der klinischen Symptomatik, vom Gestationsalter und der Atemfunktion abhängig zu machen (6).

Risiken der Transfusion. Da noch immer die Gefahr von Infektionen - CMV, HBV, HCV, HIV - besteht, sind Transfusionen mit einem nicht zu vernachlässigendem Risiko vergesellschaftet. Weitere Risiken, wie Immunsuppression, Graft-versus-Host-Reaktion, Sensibilisierung durch Histokompatibilitätsantigene, Hämolyse, Volumenbelastung, Störungen des Elektrolythaushaltes (Hyperkaliämie, Azidose), Hämosiderose durch Polytransfusionen sind zwar heute seltener, aber dennoch nicht zu ignorieren. Weiterhin zählen die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie (21) und einer Frühgeborenenretinopathie (22, 23) zu möglichen schwerwiegenden Folgen einer Verabreichung von Erythrozytenkonzentrat bei Frühgeborenen.

Erwähnenswert ist außerdem die transfusionsbedingte Unterdrückung der Erythropoetinkonzentration, die die unerwünschte Minderung der Erythropoese zur Folge hat (22). Die Entscheidung zur Übertragung von Blutkomponenten sollte demnach – besonders bei Frühgeborenen – nach einem sorgfältigen Abwägen von Nutzen und Risiko getroffen werden.

1.5.4 Erythropoetin

Struktur des Erythropoetins. Erythropoetin ist ein Glykoprotein, das durch die Abspaltung von 28 Aminosäuren aus einem Prohormon mit 193 Aminosäuren entsteht (24). Das somit aus 165 Aminosäuren bestehende Molekül hat zusammen mit vier Zuckerseitenketten ein relatives Molekulargewicht von ca. 30 kDA. Die Konformation der Peptidkette wird durch zwei Disulfidbrücken stabilisiert, die von vier Zysteinresten ausgebildet werden (25). Aufgrund der Vielfältigkeit der Zuckerreste gibt es unterschiedliche Erythropoetin-Formen, die zwar alle eine physiologisch vergleichbare Wirkung zeigen, aber im Hinblick auf ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften geringfügige Unterschiede aufweisen.

Geschichte des Erythropoetins. Die Tatsache, dass das Absinken des Sauerstoffpartialdrucks im Blut nach einer Latenzzeit von einigen Tagen zum Anstieg der Erythrozytenzahl führt, wurde 1890 vom französischen Histologen Vialt (26) entdeckt. 1906 stellten Paul Carnot und seine Mitarbeiterin Catherine Deflandre fest, dass eine humorale Substanz bei der Regulation der Erythropoese beteiligt war. Sie nannten sie Hämatopoetin (27). Die beiden Forscher begründeten ihre Hypothese durch Experimente, bei denen das Blutserum von Kaninchen, die zuvor durch Aderlass anämisch gemacht wurden, nach Injektion in gesunde Kaninchen bei diesen die Anzahl roter Blutkörperchen deutlich erhöhte. Der Begriff Erythropoetin wurde im Jahre 1948 von den beiden finnischen Nephrologen Bonstorff und Jalavisto geprägt (28). 1957 erkannten die Amerikaner Goldwasser und Jacobson, dass die Niere eine Schlüsselrolle bei der Synthese von Erythropoetin spielt (29). Sie bewiesen, dass die erythropoetische Aktivität vom Plasma anämischer Tiere ohne Nieren nicht erhöht war. Des weiteren fand man einen Erythropoetinmangel bei Personen mit chronischem Nierenversagen (30). 1977 gelang es Miyake et al. Erythropoetin erstmals aus dem Urin von Patienten mit aplastischer Anämie zu

isolieren und aufzureinigen (31). Der Gewinn des gereinigten Hormons ermöglichte zwei unabhängig voneinander forschenden Gruppen (32,33), die Gensequenz des Hormons zu entschlüsseln, das Erythropoetin-Gen zu klonen und somit den Weg zur gentechnischen Herstellung zu öffnen. Zur pharmazeutischen Gewinnung dieses „rekombinanten humanen Erythropoetins“ (rhEPO) dienen Kulturen von Zellen aus dem Ovar des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen). Seit 1988 ist rekombinantes Erythropoetin als Arzneimittel in Deutschland zur Behandlung von Anämien unterschiedlichster Ätiologie und zur Vermeidung bzw. Reduktion homologer Erythrozytentransfusionen zugelassen.

Physiologie des Erythropoetins. Der Hauptbildungsort von Erythropoetin liegt in der Fetalzeit und beim Neugeborenen in der Leber. Die Erythropoetinsynthese wird hier über einen Sauerstoffsensor reguliert, der vom placentaren Sauerstoffpartialdruck abhängt (34). Nach der Geburt wechseln dieser Sauerstoffsensor und der Erythropoetin-Syntheseort zur Niere (35). Andere Organe, wie Leber, Hirn, Hoden, sowie verschiedene Tumore produzieren ebenfalls Erythropoetin, jedoch gerät ihre Bedeutung erst bei einem Ausfall der Nierenfunktion in den Vordergrund (36).

Synthese und Regelkreis. Die Erythropoese unterliegt einem Regelkreis, der durch negative Rückkopplung gesteuert wird. Dieser Feedbackmechanismus steuert die Konstanzhaltung bzw. Adaptation der Erythrozytenmasse und gewährleistet somit die Sauerstoffversorgung aller Körperzellen (37). Der stärkste Stimulus für den Sensor der Erythropoetinsynthese ist eine verminderte Sauerstoffsättigung. Der Sensor- und Syntheseort des Erythropoetins sind Fibroblasten der peritubulären Kapillaren in der Niere (38,39). Registrieren diese sauerstoffsensitiven Zellen einen Sauerstoffmangel, kommt es zur vermehrten Produktion von Erythropoetin. Die Erythropoetinsynthese wird durch einen Hypoxie-induzierten Faktor 1 (HIF-1) kontrolliert. HIF besteht aus einer labilen α -Untereinheit, die in drei Isoformen, HIF-1 α , HIF-2 α und HIF-3 α existiert und einer β -Untereinheit (40). Bei normaler Sauerstoffversorgung ist die α -Untereinheit an zwei spezifischen Prolyl-Resten hydroxyliert. Diese Hydroxylierung führt dazu, dass HIF- α abgebaut wird. Bei Hypoxie ist die Hydroxylierung von HIF- α gehemmt. Der so stabilisierte Transkriptionsfaktor aktiviert unter anderem das Erythropoetin-Gen. Die Erythropoetin-Synthese unterliegt tagesrhythmischen

Schwankungen mit einem Maximum um Mitternacht und einem Minimum in den Morgenstunden (41,42).

Wirkung auf die Hämatopoese. Auf dem Weg von der Stammzelle zum reifen Erythrozyten spielt das Hormon auf verschiedenen Ebenen eine wichtige Rolle. Ausgangszelle für die Proliferation und Differenzierung der einzelnen Blutzelllinien ist die pluripotente Stammzelle. Sie teilt sich zunächst in lymphoide Vorläuferzellen und in CFU-S (Colony Forming Unit-Spleen). Aus der CFU-Zelle (Progenitorzelle) entsteht entweder die Megakaryozytenreihe, die weiße oder die rote Blutzellreihe. Diese einzelnen Differenzierungsschritte werden von Zytokinen gesteuert. In der roten Zellreihe übernimmt das Zytokin Erythropoetin diese Funktion eines Steuerungsmoleküls. Der hauptsächlichste Effekt besteht darin, den Pool der erythroiden Progenitorzellen zu vergrößern. Bei der Erythropoese bindet Erythropoetin im Knochenmark an den transmembranen Erythropoetin-Rezeptor der Vorläuferzellen des Typs BFU-E (Erythroid Burst Forming Unit) und stimuliert diese zur weiteren Differenzierung in die reiferen Vorläuferzellen des Typs CGU-E (Erythroid Colony Forming Unit), die sich dann zu Erythroblasten und Retikulozyten und schließlich zu Erythrozyten ausdifferenzieren (43). Die Erhöhung der Erythrozytenzahl bewirkt eine Steigerung der speicherbaren Sauerstoffmenge pro Blutvolumenanteil und als Folge davon eine Verbesserung der Sauerstofftransportkapazität. In der Fetalzeit werden Erythrozyten mit fetalem Hämoglobin (HbF) und hoher Sauerstoffaffinität gebildet. Nach der Geburt überwiegt zunehmend das adulte Hämoglobin (HbA) mit niedrigerer Sauerstoffaffinität. Gemeinsam ist der fetalen und adulten Erythropoese ihre Sauerstoffabhängigkeit. Die Wirkung des Erythropoetins nach Applikation lässt sich nach 3-4 Tagen an einem Retikulozytenanstieg und nach einer Woche an einem Hämatokrit- bzw. Hämoglobinanstieg beobachten (44,45). Obwohl Erythropoetin der entscheidende Faktor in der Erythropoese ist, benötigt es für seine Wirkung die Anwesenheit anderer Wachstumsfaktoren wie Interleukin-3 bzw. Co-Faktoren wie Eisen, Folsäure und Vitamin B₁₂.

Weitere Wirkungen des Erythropoetins. Die Funktion von Erythropoetin im Organismus ist nicht allein auf das hämatopoetische System beschränkt.

Untersuchungen haben gezeigt, dass dieses Hormon in den unterschiedlichsten somatischen Zellen zu finden ist. Hierzu gehören Neurone, Astrozyten, Mikroglia- und Herzmuskelzellen. Eine Wirkung von Erythropoetin im Zusammenhang mit Zellteilungsvorgängen, Angiogenese, Chemotaxis, Apoptosehemmung und Aktivierung intrazellulären Calciums wurde in ihnen nachgewiesen. In Nervenzellen, insbesondere in denen des Hippocampus - einer Hirnregion die besonders anfällig für Sauerstoffmangel ist -, fand man spezifische Erythropoetin-Bindungsstellen. In verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen wird dem Hormon ein protektiver Effekt bei neurologischen Erkrankungen zugesprochen (46-48).

Pharmakokinetik. Die Plasmaspiegel von Erythropoetin liegen bei etwa 10-30 $\mu\text{U/ml}$ (49). Bei akuten Blutverlusten oder Abfall der Sauerstoffsättigung steigt die Erythropoetin-Aktivität im Blut innerhalb weniger Stunden an und erreicht nach 1-3 Tagen einen Maximalwert. Bei anhaltender schwerer Anämie können die Plasmakonzentrationen tausendfach erhöht sein (49). Man vermutet, dass bei Fortdauer der Hypoxie die Erythropoetin-Aktivität in der Regel wieder abnimmt. Die besondere Pharmakokinetik bei Neugeborenen erfordert 10fach höhere Dosen als bei Erwachsenen. Ursachen hierfür sind zum einen ein 2-4fach größeres Verteilungsvolumen und eine 3-4fach raschere Elimination (50). Die Elimination von rhEPO erfolgt durch hepatische Metabolisierung, durch Aufnahme in das Knochenmark und ein geringer Anteil des Hormons wird renal ausgeschieden.

Supplementierungen bei Erythropoetingabe. Unter der Therapie mit Erythropoetin, das subkutan oder intravenös appliziert wird, werden zusätzlich Eisen (51) und Proteine verabreicht. Die zusätzliche Vitamin E-Gabe ist umstritten. Eine suffiziente Erythropoese erfordert eine adäquate Eisensubstitution (52). Nach Erythropoetingabe beobachtet man einen Abfall der Ferritinkonzentration im Serum. Das für die Erythropoese notwendige Eisen wird mobilisiert, die Eisenspeicher werden aber ungenügend wieder aufgefüllt. Ein durch Steigerung der Erythropoese bedingter funktioneller Eisenmangel muss demnach durch Eisengabe ausgeglichen werden. Da bei dieser Eisensupplementation das Risiko einer Oxidation der mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Zellmembran besteht, wird in der Literatur die zusätzlich Gabe von antioxidativen Substanzen, wie z.B. Vitamin E erwogen. Pathak

et al. (53) zeigten bei zusätzlicher Vitamin E-Supplementierung von 50 IU/d bei Frühgeborenen hingegen keine Auswirkungen auf Hämoglobinwert, Retikulozytenzahl, Eisenwert und Transfusionsindikation. Auch Maier und Obladen verzichteten auf die zusätzliche Vitamin E-Substitution in ihren Untersuchungen bezüglich der Wirkung von Erythropoetin (76).

Eine Arbeit von Brown et al. zeigte, dass eine erhöhte Proteinzufuhr (zwischen 3,1 und 3,5 g/kg/Tag) unter rhEPO zu einer signifikant höheren Retikulozytenzahl führt (54).

Nebenwirkungen von Erythropoetin. RhEPO ist ein gut verträgliches, weitgehend nebenwirkungsfreies Medikament. Eine nach rhEPO-Gabe bei Erwachsenen aufgetretene arterielle Hypertension konnte zumindest in den ersten Behandlungswochen bei Frühgeborenen nicht nachgewiesen werden. In Einzelfällen wurde eine transiente Induration der Injektionsstelle oder ein flüchtiges Erythem beschrieben. Aufgrund seiner Eigenschaften als Wachstumsfaktor wird dem Hormon bei Verwendung in der Neonatologie die Möglichkeit einer Erhöhung der Leukämierate bei Kindern zugeschrieben. Hierzu fehlen zum aktuellen Zeitpunkt entsprechende Langzeitbeobachtungen.

Indikationen zur Erythropoetinsubstitution. Das größte Indikationsspektrum für Erythropoetin stellen Anämien jeglicher Ätiologie dar: neben der Frühgeborenenanämie sind die renale Anämie, die Tumoranämie und Anämien als Folge von Chemotherapien zu nennen. Neben dieser klassischen Erythropoetin-Therapie, die darauf abzielt, die Bildung roter Blutkörperchen zu unterstützen, konnte nachgewiesen werden, dass die Ansprechrate von hypoxischen Tumoren auf eine Radio- oder Chemotherapie nach Erythropoetingabe und der daraus folgenden Oxygenierung des Tumorgewebes gesteigert werden kann. Dieser Mechanismus wird ebenfalls bei chronischen Entzündungen (z.B. M. Crohn, Colitis ulcerosa) und Sepsis untersucht. Zur Diskussion stehen außerdem die Erythropoetinbehandlung bei der aplastischen Anämie, der Osteomyelofibrose, der HIV-Infektion und dem Fatigue-Syndrom.

In tierexperimentellen Studien konnte der zytoprotektive Effekt der Substanz in der Behandlung von neurodegenerativen und akuten neurologischen Erkrankungen nachgewiesen werden (55-59). Als Zusatztherapeutikum bei der Behandlung der

Schizophrenie soll die Substanz z.B. eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten bewirken. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit der neurochirurgischen Klinik der Universität Würzburg wird dem Erythropoetin die Eigenschaft einer „multimodalen neuroprotektiven“ Substanz zugesprochen (55).

Einsatz von Erythropoetin in der Neonatologie. Nachdem die Wirksamkeit der Erythropoetinapplikation bei renaler Anämie bei Erwachsenen und Kindern bewiesen war, wurden zu Beginn der 90iger Jahre weltweit Frühgeborene im Rahmen kontrollierter Studien mit Erythropoetin behandelt. Diese Studien unterschieden sich hinsichtlich Population, rhEPO-Dosis, Dosisintervall, Applikationsmodus, Behandlungsbeginn, Behandlungsdauer, Begleitmedikation und Transfusionsindikation (6). In der Pilotstudie zur Behandlung der Frühgeborenenanämie (60) wurde die Applikation am 21. Lebenstag mit Dosen von 75 -300 IE/kg/Woche - orientierend an der Behandlung der renalen Anämie - begonnen. Als Resultat war ein leichter Hämatokritanstieg zu verzeichnen. Aus ähnlichen Studien musste man schlussfolgern, dass sich zwar die Erythropoese stimulieren ließ - erkennbar an den erhöhten Retikulozytenzahlen -, jedoch für eine Reduktion der Transfusionsraten höhere Dosen von 300-1200 IE/kg/Woche erforderlich waren (61-65).

Der neuroprotektive Effekt des Erythropoetins wurde auch in der Neonatalmedizin erforscht (66-68). Sehr unreife Frühgeborene weisen oft motorische und kognitive Funktionsstörungen auf, die mit einem Verlust von weißer und grauer Gehirns substanz einhergehen. In Studien wurde die Sauerstofftherapie, die in der neonatalen Intensivmedizin eine große Rolle spielt, als Risikofaktor für diese neurodegenerativen Auffälligkeiten verantwortlich gemacht. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass die Gabe von Erythropoetin eine neurotoxische Schädigung durch Sauerstofftherapie reduzieren kann (69). Auch Griesmaier et al. bestätigten, dass bei der exzitotoxisch (Nervenzellschädigung durch Glutamat oder ähnliche Substanzen) bedingten Hirnschädigung Erythropoetin durch Hemmung der Nekroseentstehung neuroprotektiv wirkt (70). Die wiederholte Gabe führt zu einer Steigerung der Proliferation in der grauen Substanz. Erythropoetin wirkt daher sowohl neuroprotektiv als auch neuroregenerativ (70).

2 Fragestellung

Seit dem Jahr 1997 ist die Therapie mit Erythropoetin zur Behandlung der Frühgeborenenanämie an der Kinderklinik des Klinikums Ernst-von-Bergmann in Potsdam etabliert. Es stellen sich die Fragen:

1. Zeigt die Therapie mit Erythropoetin zur Behandlung der Frühgeborenenanämie einen signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Bluttransfusion?
2. Ergeben sich hinsichtlich des Gestationsalters im Patientenkollektiv mögliche Vorteile einer der Behandlungsstrategien?

Hierzu werden retrospektiv vier unterschiedliche Vorgehensweisen bei Frühgeborenenanämie gegenübergestellt.

1. keine Behandlung
2. Transfusion
3. Erythropoetingabe
4. Transfusion plus Erythropoetingabe

Anhand der im Krankheitsverlauf aufgezeichneten Blutparameterverlaufskurven von Hämatokrit und Hämoglobin soll das Ergebnis der verschiedenen Therapiemöglichkeiten verglichen werden.

3 Material und Methoden

3.1 Material

In der vorliegenden Studie werden die Daten von 280 Frühgeborenen retrospektiv analysiert. Als Datenquellen dienen Anamnese- und Befunderhebungsbogen, Laborblätter, dokumentierte Untersuchungsergebnisse, intensivmedizinische Verlaufsdokumentationen („Patientenkurven“) und Arztbriefe.

Alle Patienten wurden in einem Zeitraum von acht Jahren – 01.01.1994 bis 31.12.2002 - in der Abteilung für Neonatologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Ernst-von-Bergmann-Klinikums Potsdam stationär betreut.

3.1.1 Patientendaten

Für jeden Patienten werden folgende Daten erhoben:

Allgemein:	- Gestationsalter (SSW)
	- Geschlecht
	- Geburtsgewicht (g),
	- Entlassungsgewicht (g),
	- Apgarwerte,
	- Nabelarterien-pH
Verlauf:	- Liegedauer (d),
	- Beatmungsdauer (d),
	- Komplikationen
	- Anzahl der Blutentnahmen
Therapie:	- Eisenapplikation (Dauer),
	- Erythropoetinapplikation (Gesamtdosis,
	Einzel Dosen, Applikationszeitraum),
	- Transfusionen (Gesamtanzahl, Gesamtdosis,
	Einzel Dosen, Transfusionszeitraum)

Laborparameter:	- Hämatokrit (%),
	- Hämoglobin (mmol/l),
	- Relative (‰) und absolute Retikulozyten (GPT/l),
	- Erythroblasten (%),
	- Ferritin (µg/l),
	- Transferrinsättigung (%),
	- Transferrin (g/l),
	- Eisen (µmol/l)

3.1.2 Laborparameter

Zur Beurteilung des Schweregrades und des Verlaufs der Anämie konzentriert sich die Arbeit hauptsächlich auf den Verlauf der Hämatokrit- und Hämoglobinwerte. Die Laborparameter: Erythroblasten, Ferritin, Transferrinsättigung, Transferrin und Eisen werden in ihrem Verlauf zwar dokumentiert, jedoch nicht in die Statistik eingebunden. Die Verlaufsparemeter werden anhand der Krankenakten zu definierten Zeitpunkten erfasst:

<i>Messzeitraum</i>	<i>Gestationsalter des Patienten</i>
I = Tageswert	1. Tag
II = Wochenwert	2.-7. Tag = frühe Neonatalperiode
III = Monatswert	8.-28. Tag
IV = Endwert	> 28. Tag

In den Messzeiträumen II bis IV ist der jeweils letzte dokumentierte Wert im definierten Zeitraum die Grundlage für die Berechnung. Der Wochenwert ist definiert als der letzte dokumentierte Laborwert im Zeitraum 2.-7. Tag. Der Monatswert ist definiert, als der letzte dokumentierte Laborwert im Zeitraum 8.-28. Tag. Der Endwert ist definiert als der letzte Laborwert, der nach dem 28. Tag dokumentiert wird.

Beispiel: In Messzeitraum II zwischen 2. und 7. Tag erfolgen drei Hkt-Bestimmungen: am 2., 4. und 5. Tag. Als Grundlage für die Berechnung des Wochenwertes dient der Hkt am 5. Tag.

3.1.3 Erythropoetingabe

Die Erythropoetinsubstitution wird mit dem Produkt Epoetin beta (NeoRecormon®) der Firma Boehringer Mannheim durchgeführt. Als Schema gilt die von Obladen (6) empfohlene Verabreichung von 3 x 250 IE Erythropoetin/kg/Woche subcutan bzw. intravenös. Die Therapie erfolgt vom 3.-5. Lebenstag bis zur 37. vollendeten SSW bzw. bis zur Entlassung der Patienten. Parallel wird oral Eisen supplementiert mit dem Ziel einer Transferrinsättigung von 30-80 % (Kontrolle alle 14 Tage + eine Woche vor Entlassung) und eines Serumferritinspiegels von 100-250 ng/ml (6). Zusätzlich erfolgt die orale Gabe von Ascorbinsäure in Abhängigkeit von der Eisendosis (zu 3 mg Eisen – 10 mg Ascorbinsäure). Bei Unverträglichkeit der Eisensubstitution ist die rhEPO-Gabe zu beenden.

3.2 Gruppeneinteilung der Patienten

3.2.3 Gestationsalter

Die Frühgeborenen werden entsprechend ihrem Gestationsalter in drei Risikogruppen eingeteilt:

<i>Risikogruppe</i>	<i>Gestationswoche</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>
I	< 28	35
II	28-32	185
III	> 32	60

3.2.4 Therapieform

Weiterhin werden sie in Abhängigkeit von der Therapieform in vier Therapiegruppen aufgeteilt:

<i>Therapiegruppe</i>	<i>Therapie</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>
I	keine Behandlung	85
II	Transfusion	92
III	Erythropoetin	45
IV	Erythropoetin plus Transfusion	58

3.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgt mit dem Programm SPSS Version 13.0 für Windows. Zur Beschreibung der Daten werden für die Laborwerte folgende statistische Parameter bestimmt:

- Stichprobenumfang (n)
- arithmetischer Mittelwert (\bar{x}) bzw. Median
- Minimum und Maximum
- Standardabweichung (SD)

Zur Prüfung der jeweiligen Stichproben auf Normalverteilung wird der *Kolmogorov-Smirnov-Test* verwendet.

Zur Prüfung auf signifikante Verteilungsunterschiede werden in Abhängigkeit von der Normalverteilung folgende statistische Tests verwendet:

- normalverteilte Stichproben für Hämatokrit- und Hämoglobinwerte: *ANOVA-Test*
- nicht normalverteilte Stichproben für Retikulozytenwerte: *Kruska-Wallis-Test*

Zur besseren Übersicht werden bei den nicht normalverteilten Stichproben der Retikulozyten ebenfalls die Mittelwerte mit angegeben. Das Signifikanzniveau wird auf $p < 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

In der vorliegenden Arbeit wird das medizinische Vorgehen zur Prävention und Therapie der Frühgeborenenanämie bei insgesamt 280 Frühgeborenen evaluiert. Im Gesamtkollektiv werden in den Jahren 1994-2002 160 (57 %) Jungen und 120 (43 %) Mädchen der 22. bis 33. vollendeten SSW intensivmedizinisch betreut. Das mittlere Gestationsalter der FG beträgt 30 vollendete SSW. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Anzahl der Frühgeborenen in Abhängigkeit vom Gestationsalter.

<i>SSW</i>	<i>Anzahl der FG</i>
24	5
25	8
26	10
27	12
28	24
29	34
30	31
31	41
32	55
33	60

Eine Therapie mit rhEPO wird bei 104 FG (37 %) durchgeführt, mindestens eine Transfusion erhalten 150 FG (54 %). 226 FG (81 %) werden nach Hause entlassen. 29 FG (10 %) werden zur weiteren stationären Betreuung in andere Krankenhäuser verlegt, 26 FG (9 %) versterben.

4.2 Beschreibung der Risikogruppen

4.2.1 Risikogruppe I

35 FG (12,5 %) sind jünger als 28 vollendete SSW. 24 FG erhalten mindestens eine Transfusion. Eine Kombinationstherapie wird bei 11 FG durchgeführt. Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes ist die alleinige Erythropoetintherapie in dieser RG nicht indiziert und wird nicht durchgeführt.

4.2.2 Risikogruppe II

185 FG (66 %) werden zwischen 28. und 32. vollendeter SSW geboren. Von ihnen erhalten 42 FG keine Behandlung, 59 FG werden mindestens einmal transfundiert, 37 FG erhalten eine alleinige Erythropoetinsubstitution und 47 FG erhalten eine Kombinationstherapie.

4.2.3 Risikogruppe III

Vom Gesamtkollektiv haben 60 FG (21,4 %) ein Gestationsalter > 32. vollendeter SSW. Von ihnen erhalten 39 FG keine Behandlung, 13 FG werden mindestens einmal transfundiert und acht FG erhalten die alleinige Erythropoetinbehandlung. Eine Kombinationstherapie wird in dieser RG nicht durchgeführt.

4.3 Beschreibung der Therapiegruppen

4.3.1 Therapiegruppe I – keine Behandlung

Alle FG, die weder eine Erythropoetin- noch eine Transfusionstherapie erhalten werden der TG I zugeordnet. Von insgesamt 85 FG (30,4 %) der Nichtbehandelten sind vier FG jünger als 28. vollendete SSW, 42 FG sind im Alter der 28.-32. vollendeten SSW und 39 FG sind älter als 32 vollendete SSW.

4.3.2 Therapiegruppe II – Transfusion

Eine Transfusion erhalten 92 FG (32,9 %) des Gesamtkollektivs sie werden der TG II zugeordnet. Von ihnen sind 20 FG jünger als 28. vollendete SSW, 59 FG sind im Alter zwischen 28.-32. vollendeter SSW und acht FG sind älter als 32 vollendete SSW.

4.3.3 Therapiegruppe III – Erythropoetin

Insgesamt 45 FG (16,1 %) werden mit rhEPO behandelt. Von ihnen sind 37 FG zwischen 28.-32. vollendeter SSW geboren, acht FG sind älter als 32. vollendete SSW. FG, die jünger als 28. vollendete SSW sind, werden nicht allein mit Erythropoetin behandelt, sondern immer in Kombination mit einer Transfusion. Der geringe Prozentsatz der TG III am Gesamtkollektiv erklärt sich dadurch, dass die Erythropoetintherapie an der Kinderklinik des Ernst-von-Bergmann-Klinikums im Jahr 1997 eingeführt wurde. Sie war davor noch nicht etabliert.

4.3.4 Therapiegruppe IV – Kombinationstherapie

Sowohl eine Transfusionstherapie als auch die Erythropoetingabe wird bei 58 FG des Gesamtkollektivs durchgeführt. Von ihnen sind 11 FG jünger als 28. vollendete SSW und 47 FG befinden sich im Alter zwischen 28. und 32. vollendeter SSW. FG, die älter als 32 vollendete SSW sind, erhalten keine Kombinationstherapie.

4.4 Hämatokritverlauf

4.4.1 Hämatokritverlauf in der Gesamtpopulation

In Abb. 1 ist der Hkt-Verlauf in allen vier Therapiegruppen während des stationären Aufenthalts graphisch dargestellt (s. Anhang Tab. 1). Der Gruppenvergleich zeigt Signifikanzen in allen Messzeiträumen.

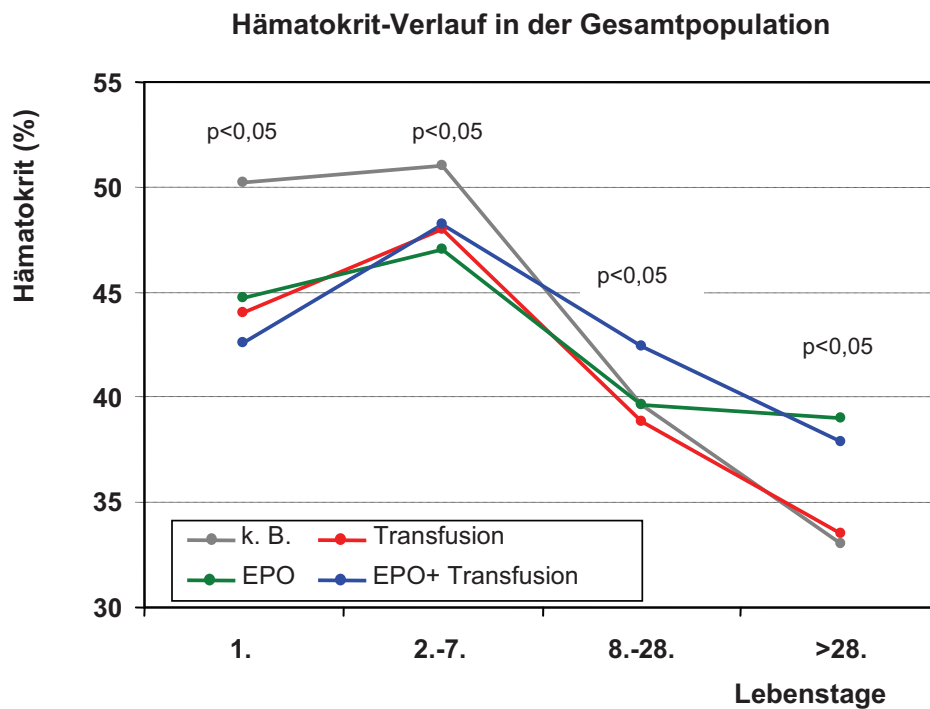


Abb.1: Gesamtpopulation: Hämatokritverlauf / Zeit in den Therapiegruppen

Betrachtet man zunächst den Hkt-Verlauf der Gesamtpopulation ist erkennbar, dass der Ausgangs-Hkt mit der Intensität der Therapie korreliert. In allen TG kommt es nach einem signifikanten Hkt-Anstieg in der ersten Lebenswoche zu einem Abfall im ersten Lebensmonat im Vergleich zum Ausgangswert. Im weiteren Verlauf erfolgt ein leichter Abfall in allen Gruppen auf einen tieferen Wert als den Ausgangswert.

Betrachtet man die Therapiegruppen im Einzelnen, zeigt die Gruppe der nichtbehandelten FG die stärksten Schwankungen. Sie weisen mit 50 % den höchsten Ausgangswert auf, und nach einem konstanten Abfall – beginnend nach der ersten Lebenswoche – fällt der Hkt auf einen Tiefstwert von 33 % zum Entlassungszeitpunkt.

In den TG II und III sind bei mittleren Ausgangswerten von 44 % bis zum ersten Lebensmonat nahezu analoge Hkt-Verläufe dargestellt. Im Gegensatz zu TG II, die einen Entlassungswert von 34 % vorweist, zeigt TG III mit 39 % einen signifikant höheren Entlassungswert. Dieser ist gleichzeitig der höchste Endwert im Vergleich zu allen anderen Therapiegruppen. TG IV kennzeichnet sich durch die tiefsten

Ausgangswerte von 43 % aus. Dem Anstieg nach der ersten Lebenswoche auf 48 % folgt ein konstanter - im Vergleich zu den übrigen Gruppen - weniger steiler Abfall auf einen Entlassungswert von 38 %.

4.4.2 Hämatokritverlauf in Risikogruppe I

In Abb. 2 ist der Hkt-Verlauf der FG, deren Gestationsalter jünger als 28 vollendete SSW beträgt während des gesamten stationären Verlaufs graphisch dargestellt (s. Anhang Tab. 2). Der Gruppenvergleich zeigt Signifikanzen in Bezug auf Monatswert und Entlassungswert; für Ausgangswert und Wochenwert ergeben sich keine Signifikanzen.

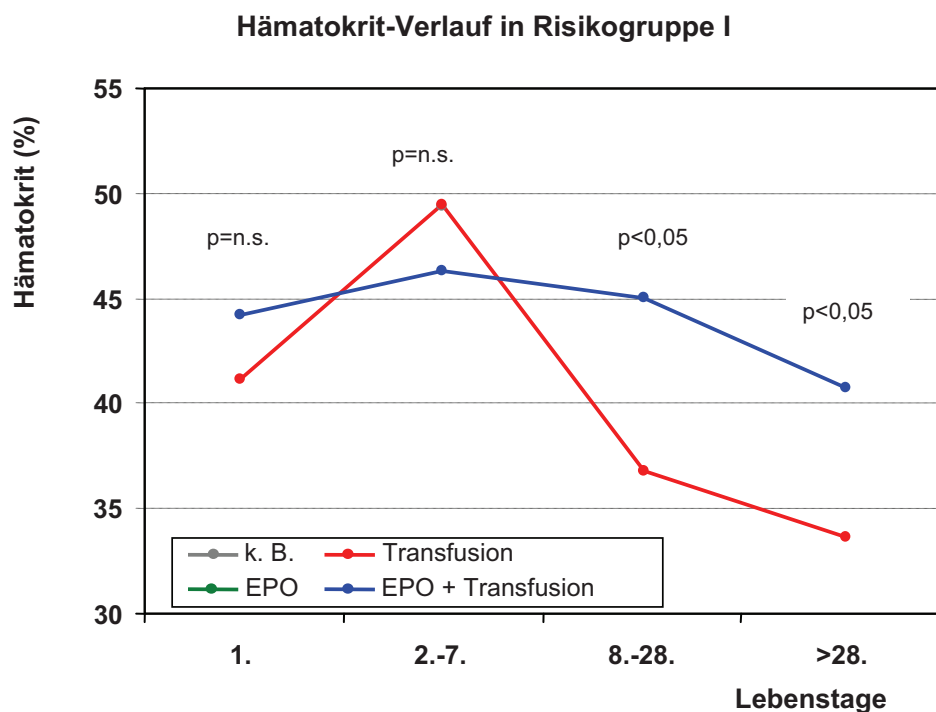


Abb. 2: Risikogruppe I: Hämatokritverlauf / Zeit in den Therapiegruppen

In RG I handelt es sich um Hochrisikopatienten, die einer Therapie bedürfen. Eine Aussage über TG I ist demnach nicht möglich und graphisch nicht dargestellt. Eine alleinige rhEPO-Therapie ist in dieser RG aufgrund des Anstrebens maximaler Therapiemaßnahmen nicht durchgeführt worden und somit ist eine TG III nicht aufgeführt.

In TG II fällt ein deutlich ausgeprägtes Schwankungsprofil im Hkt-Verlauf auf: bei einem mittleren Ausgangswert von 41 % kommt es nach einer Lebenswoche zu einem steilen Anstieg auf 50 %. Hiernach folgt ein steiler Abfall auf 37 % nach einem Lebensmonat und nachfolgend ein weniger steiler Abfall auf einen Entlassungswert von 34 %. TG IV zeigt hingegen nur geringe Abweichungen vom Ausgangswert. Das Schwankungsprofil liegt zwischen 44 % als Ausgangswert und 41 % als Entlassungswert. Zwischen Messzeitraum II und III konnten mittlere Höchstwerte von 47 % und 45 % erreicht werden.

Die Abb. 3 – 5 veranschaulichen die Veränderungen des Hkt (ΔHkt) zwischen den unterschiedlichen Messzeiträumen im Vergleich zum Ausgangswert. Es ergeben sich Signifikanzen für Hämatokritdifferenzen im Gruppenvergleich für Monats- und Entlassungswert; der Wochenwert zeigt keine Signifikanz.

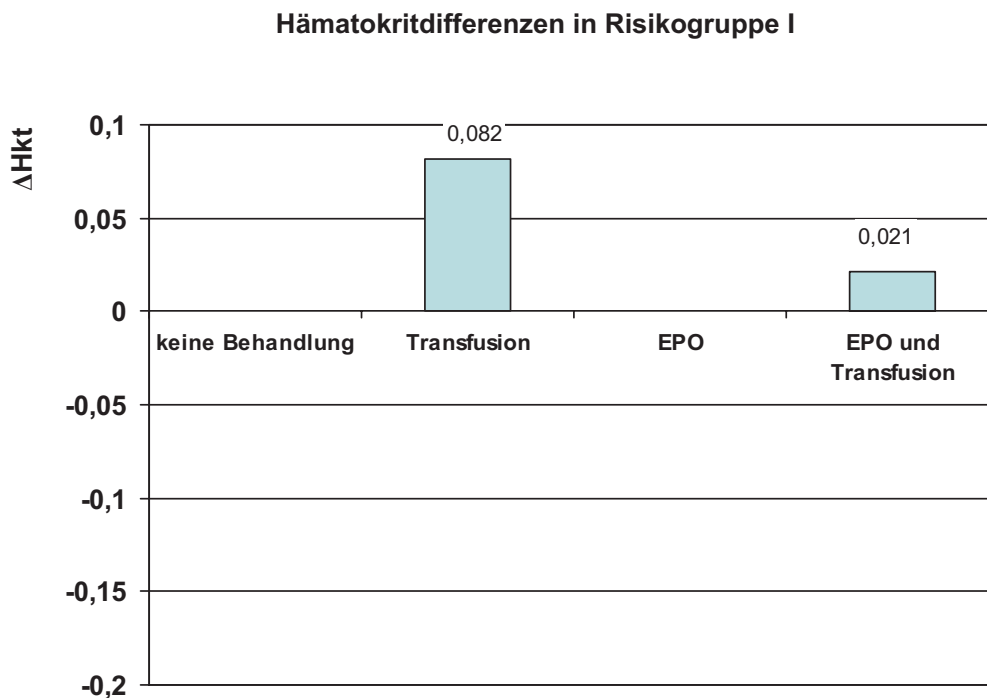


Abb. 3: Risikogruppe I: Hämatokritveränderungen (ΔHkt) bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen nach einer Lebenswoche ($p = 0,327$)

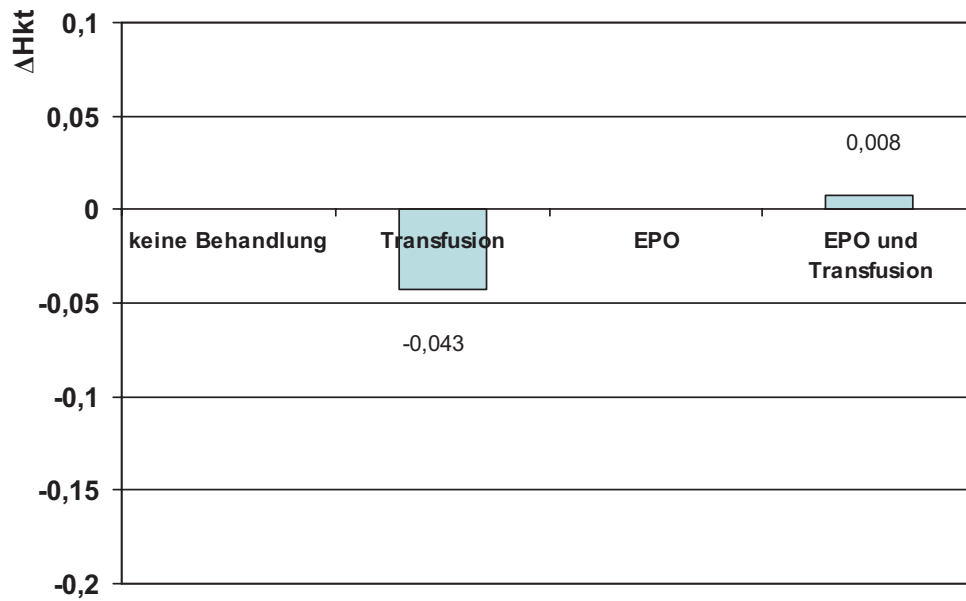


Abb. 4: Risikogruppe I: Hämatokritveränderungen (ΔHkt) bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen nach einem Lebensmonat ($p < 0,05$)

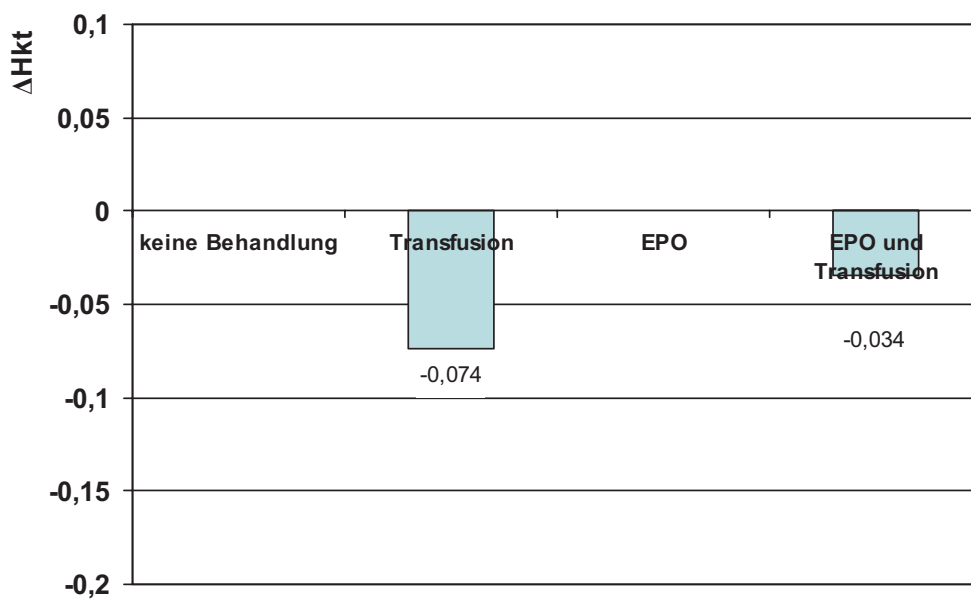


Abb. 5: Risikogruppe I: Hämatokritveränderungen (ΔHkt) bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen am Ende des stationären Aufenthaltes ($p < 0,05$)

Die Abb. 3 – 5 stellen einen kurzfristigen hohen Hkt-Anstieg in TG II ($\Delta Hkt = 0,082$) nach einer Lebenswoche, mit nachfolgendem Abfall ($\Delta Hkt = -0,04$) im ersten Lebensmonat und weiterem Abfall ($\Delta Hkt = -0,074$) zum Entlassungszeitpunkt dar. Im Gegensatz hierzu weist TG IV mit einem Anstieg über den Ausgangswert ($\Delta Hkt = 0,021$) nach einer Lebenswoche, einem leichten Abfall ($\Delta Hkt = 0,008$) nach einem Lebensmonat und einem leichten Abfall ($\Delta Hkt = -0,034$) zum Entlassungszeitpunkt geringere Schwankungen um den Ausgangswert auf.

4.4.3 Hämatokritverlauf in Risikogruppe II

In Abb. 6 ist der Hkt-Verlauf von Kindern im Alter der 28.-32. vollendeten SSW während ihres stationären Aufenthaltes graphisch dargestellt (s. Anhang Tab. 3). Der Gruppenvergleich zeigt Signifikanzen in Bezug auf Ausgangswert, Wochenwert und Entlassungswert; für den Monatswert ergibt sich keine Signifikanz.

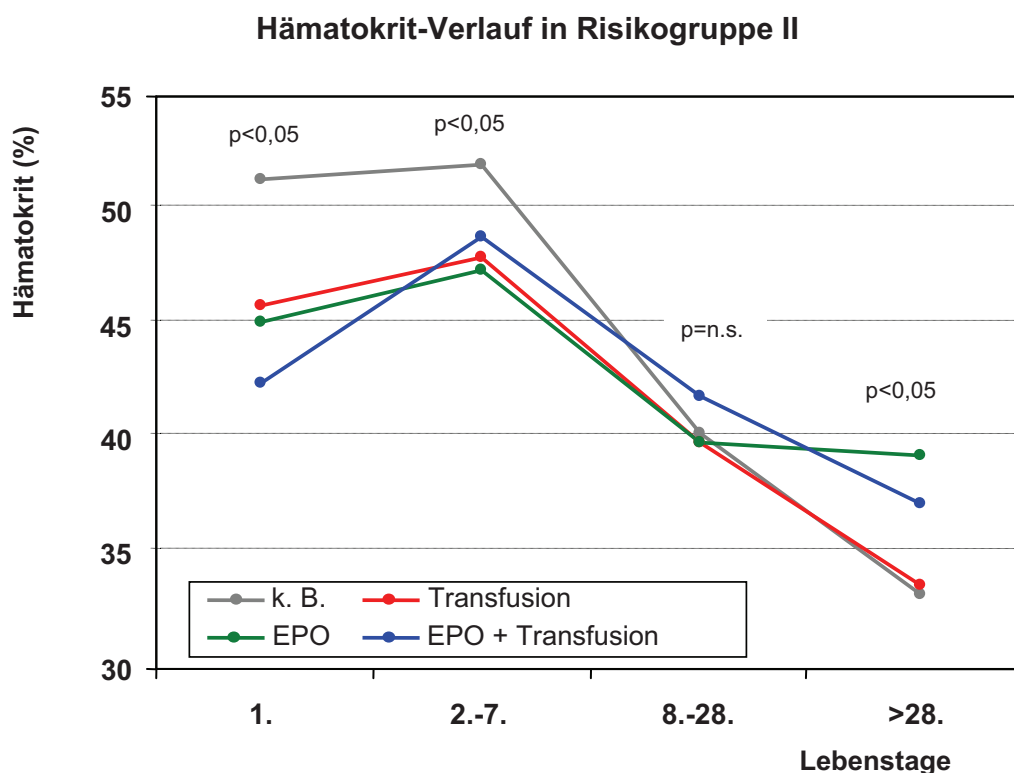


Abb. 6: Risikogruppe II: Hämatokritverlauf / Zeit in den Therapiegruppen

In TG I steigt der mittlere Hkt nach einer Lebenswoche unwesentlich von 51 % auf 52 %, im weiteren Verlauf sinkt er bis auf 33 % zum Entlassungszeitpunkt. Ein ähnlicher Verlauf mit niedrigerem Ausgangswert ist in TG II dargestellt: Nach leichtem initialen Anstieg von 46 % auf 48 % nach einer Lebenswoche folgt ein gleichmäßiger Abfall auf 34 % zum Entlassungszeitpunkt.

TG III zeigt im Vergleich zu TG II einen nahezu analogen Verlauf zwischen den Messzeiträumen I und III, jedoch stabilisiert sich der Hkt zum Ende des stationären Aufenthaltes auf einen Entlassungswert von 39 %. Dieser Entlassungswert ist der höchste in allen Therapiegruppen. Hkt-Schwankungen ergeben sich in TG IV mit 42 % als mittlerem Ausgangswert und 37 % als mittlerem Entlassungswert. Im Gegensatz zu TG III ist der Kurvenknick – in Form eines steilen Hkt-Abfalls - nicht vorhanden, sondern zeigt eine nahezu stabil gleichmäßige Senkung bis zum Entlassungszeitpunkt.

In den graphischen Darstellungen der Abb. 7 - 9 ist die Veränderung des Hkt (Δ Hkt) in den vier Therapiegruppen im Vergleich zum Ausgangswert verdeutlicht. Der

Gruppenvergleich zeigt Signifikanzen für die Hämatokritdifferenzen für alle Messzeiträume.

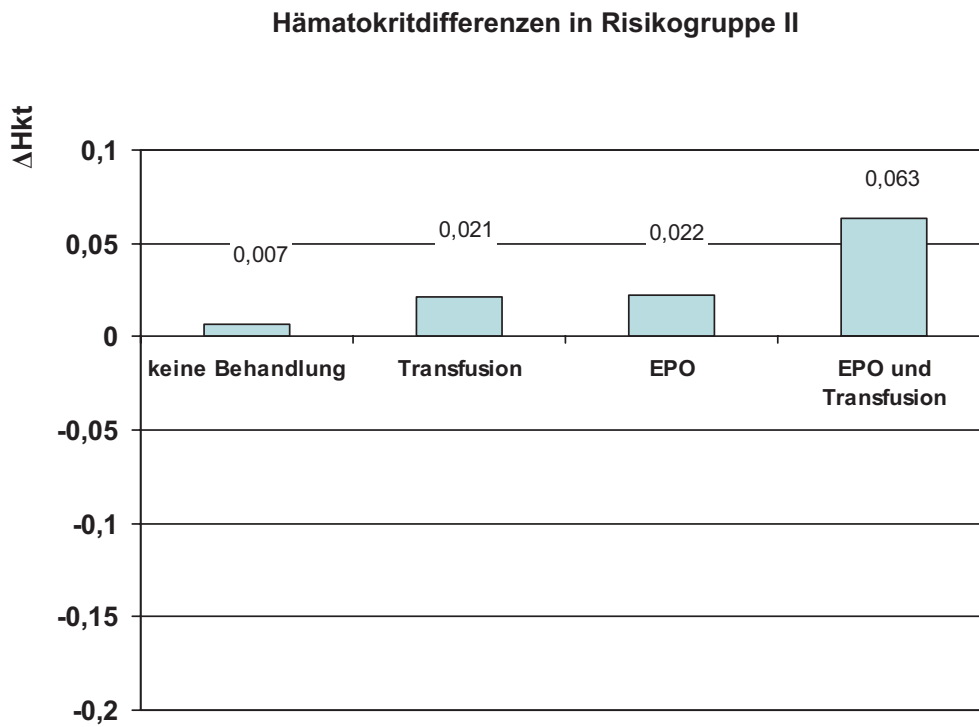


Abb. 7: Risikogruppe II: Hämatokritveränderungen (ΔHkt) bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen nach einer Lebenswoche ($p < 0,05$)

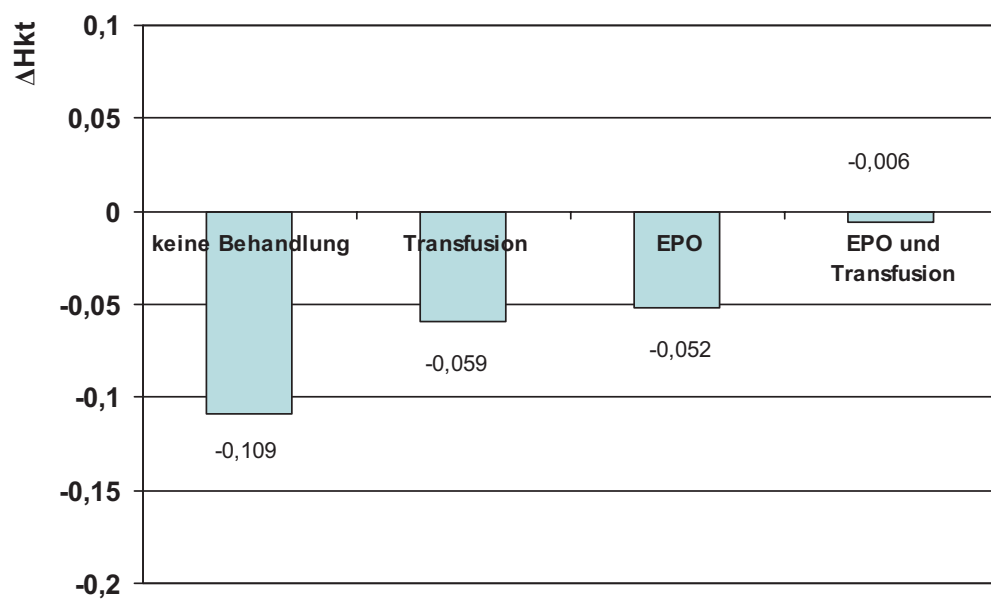


Abb. 8: Risikogruppe II: Mittelwerte für Hämatokritdifferenzen (ΔHkt) in Abhängigkeit der Therapiegruppen nach einem Lebensmonat ($p < 0,05$)

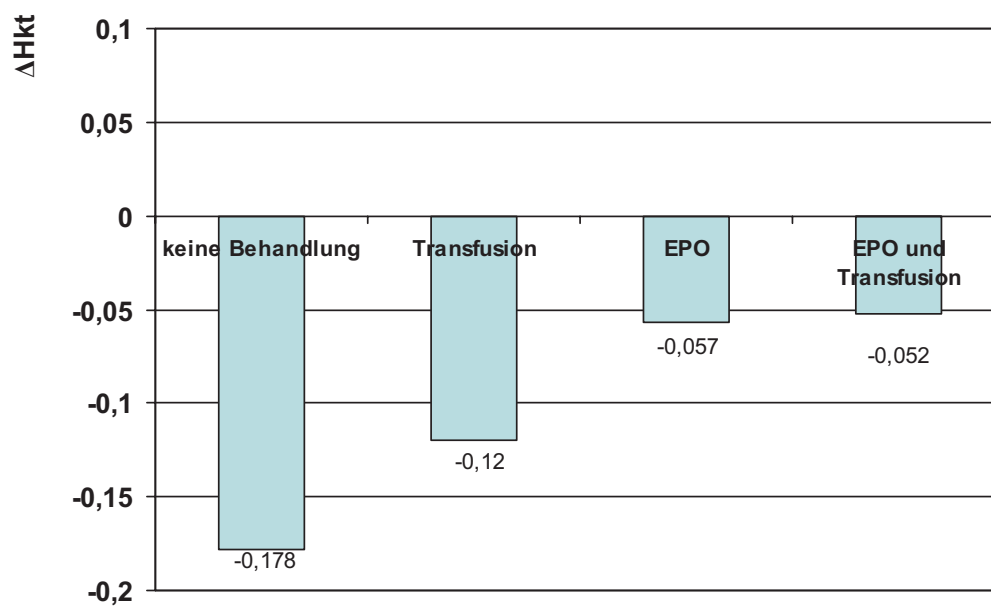


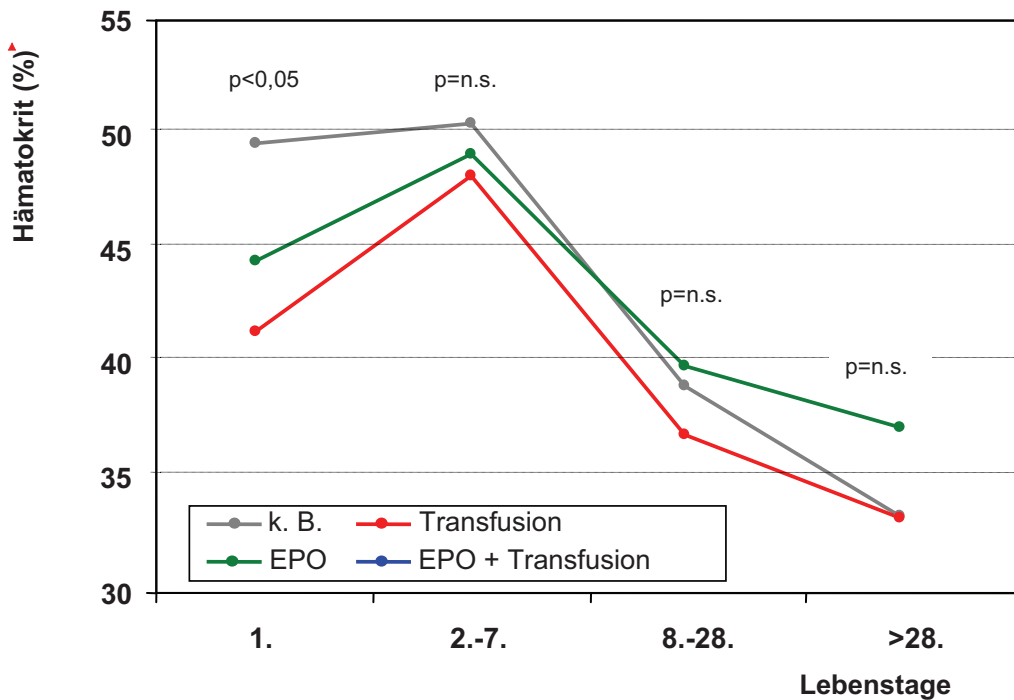
Abb. 9: Risikogruppe II: Hämatokritveränderungen (Δ Hkt) bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen am Ende des stationären Aufenthaltes ($p < 0,05$)

TG IV zeigt den höchsten Hkt-Anstieg über den Ausgangswert nach einer Lebenswoche (Abb. 9) und den geringsten Hkt-Abfall im weiteren Verlauf (Abb. 10,11). In TG II und III stellen sich bis zum ersten Lebensmonat (Abb. 7,8) ähnliche Verläufe von Δ Hkt dar. TG III zeigt im Vergleich zu TG II zum Entlassungszeitpunkt (Abb. 11) einen verminderten Abfall im Vergleich zum Ausgangswert. In TG I stellen sich der kleinste Abfall von Δ Hkt nach einer Woche (Δ Hkt = 0,007) und die stärksten Abfälle nach einem Monat (Δ Hkt = -0,109) und zum Entlassungszeitpunkt (Δ Hkt = -0,178) dar.

4.4.4 Hämatokritverlauf in Risikogruppe III

In Abb. 10 ist der Hkt-Verlauf der FG dargestellt, deren Gestationsalter älter als 32 vollendete SSW beträgt (s. Anhang Tab. 4). Der Gruppenvergleich weist eine Signifikanz in Bezug auf den Ausgangswert auf; im Wochenwert, Monatswert und Entlassungswert ergeben sich keine Signifikanzen.

Hämatokrit-Verlauf in Risikogruppe III



Formatiert: Schriftart: 12 pt,
(Intl) Arial

Abb. 10: Risikogruppe III: Hämatokritverlauf / Zeit in den Therapiegruppen

In allen TG kommt es nach einem initialen Hkt-Anstieg zu einem Hkt-Abfall zum Entlassungszeitpunkt. Hierbei zeigt TG III bei einem Ausgangswert von 44 % den höchsten Entlassungswert von 37 %. In TG II kommt es zunächst zum steilen Anstieg von 41 % auf 48 %, diesem folgt ein steiler Abfall auf 38 % im Monatswert und weiter auf 33 % im Entlassungswert. Die größte Schwankungsbreite mit einem Ausgangswert von 49 % und einem Entlassungswert von 33 % zeigt TG I. Eine Kombinationstherapie ist aufgrund fehlender Transfusionsindikation nicht durchgeführt und deshalb graphisch nicht dargestellt worden.

In den Abb. 11-13 sind die Hkt-Veränderungen (Δ Hkt) zwischen den Messzeiträumen in Bezug auf den Ausgangswert dargestellt. Im Gruppenvergleich ergeben sich Signifikanzen für die Hämatokritdifferenzen für Wochenwert und Entlassungswert; die Hämatokritdifferenzen im Monatswert sind nicht signifikant.

Hämatokritdifferenzen in Risikogruppe III

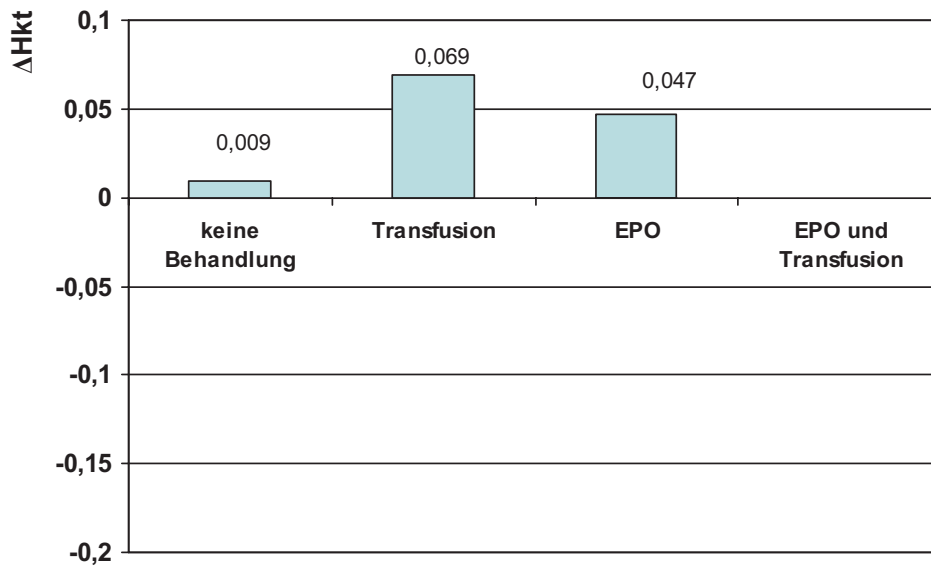


Abb. 11: Risikogruppe III: Hämatokritveränderungen (ΔHkt) bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen nach einer Lebenswoche ($p < 0,05$)

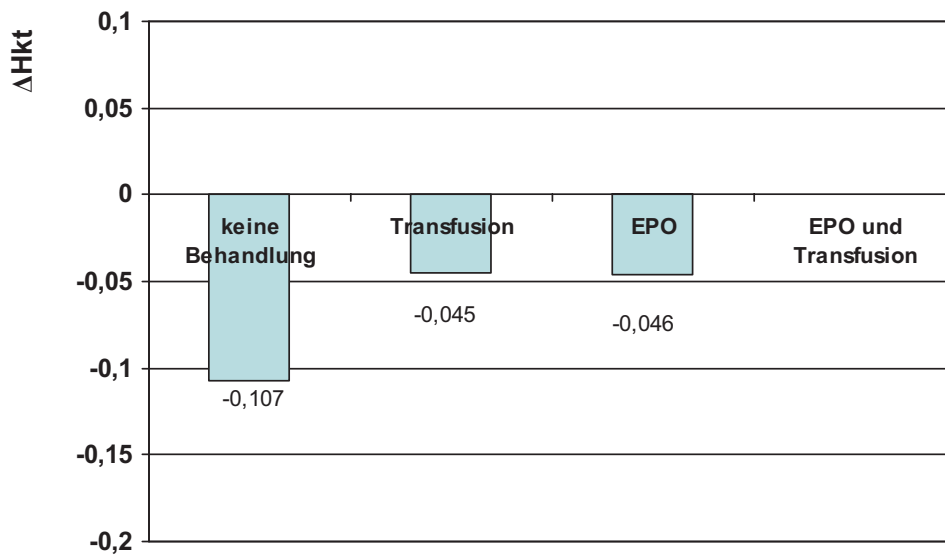


Abb. 12: Risikogruppe III: Hämatokritveränderungen (Δ Hkt) bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen nach einem Lebensmonat ($p = n.s.$)

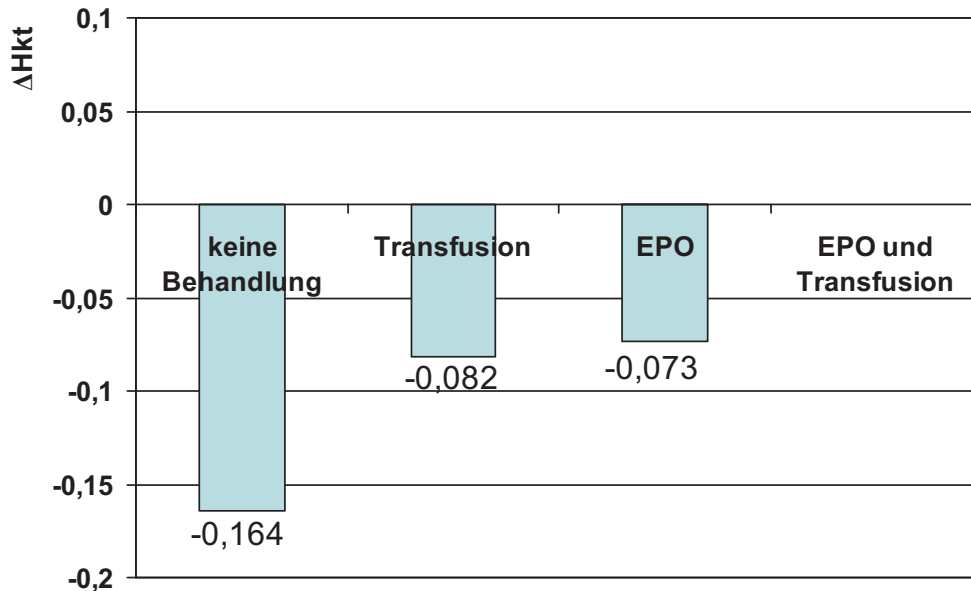


Abb. 13: Risikogruppe III: Hämatokritveränderungen (Δ Hkt) bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen am Ende des stationären Aufenthaltes ($p = 0,047$)

Im Gruppenvergleich zeigt TG II den höchsten Anstieg von Δ Hkt nach einer Lebenswoche. Die weiteren Abfälle von Δ Hkt im Monats- und Entlassungswert sind nahezu analog zu denen in TG III. In TG I sind ein minimaler Anstieg (Δ Hkt = 0,009) nach einer Lebenswoche und im Vergleich zu den übrigen Gruppen die stärksten Abfälle von Δ Hkt nach einem Monat und zum Ende des stationären Aufenthaltes erfasst.

5.5 Hämoglobinverlauf

5.5.1 Hämoglobinverlauf in der Gesamtpopulation

Die Abb. 14 zeigt den Hb-Verlauf in allen vier Therapiegruppen während des gesamten stationären Aufenthalts (s. Anhang Tab. 5). Der Gruppenvergleich zeigt eine Signifikanz in Bezug auf den Ausgangswert, den Monatswert und den Entlassungswert; der Gruppenvergleich im Wochenwert zeigt keine Signifikanz.

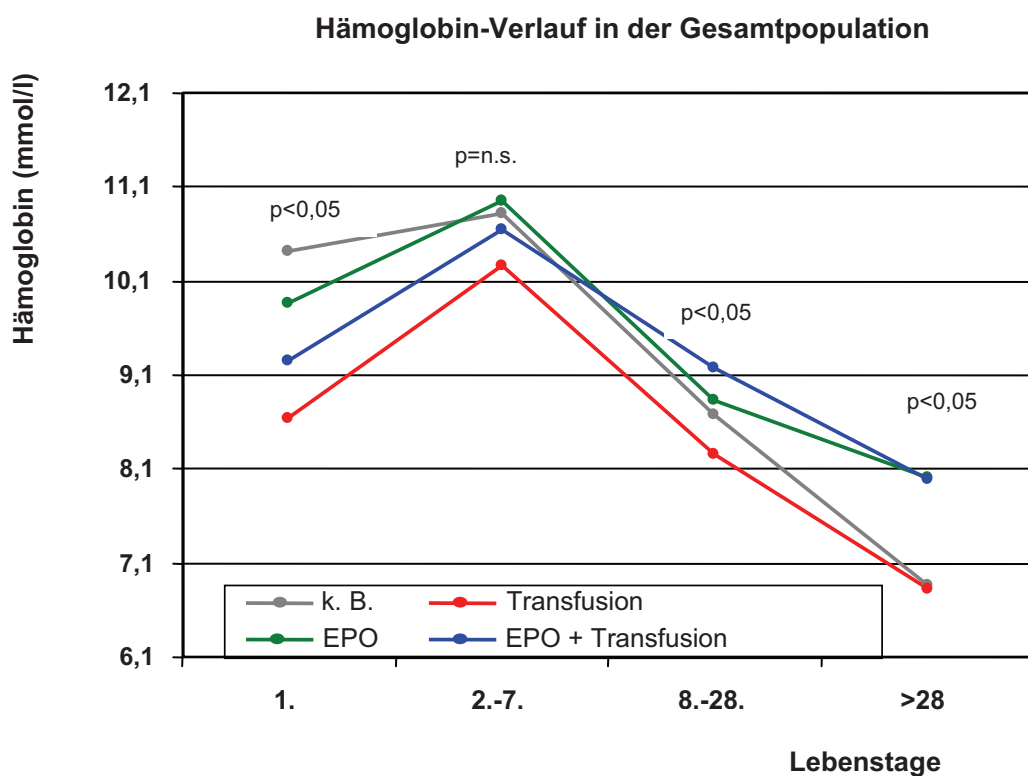


Abb. 14: Gesamtpopulation: Hämoglobinverlauf / Zeit in den Therapiegruppen

Betrachtet man zunächst den Hb-Verlauf der Gesamtpopulation ist erkennbar, dass das Ausgangs-Hb sich umgekehrt proportional zur Intensivität der Therapie verhält. In allen TG kommt es zu einem Hb-Anstieg nach einer Lebenswoche. Nach einem Lebensmonat und zum Entlassungszeitpunkt fällt das Hb in allen Gruppen unter den Ausgangswert.

Im Einzelnen betrachtet zeigt TG I einen mittleren Ausgangswert von 10,4 mmol/l. Nach einem kurzfristigen Anstieg auf 10,8 mmol/l nach einer Lebenswoche kommt es zum gleichmäßigen Hb-Abfall auf einen Entlassungswert von 6,8 mmol/l. Diese RG weist somit die größte Schwankungsbreite im Hb-Verlauf auf. TG II zeigt im Vergleich

zu TG I ein ähnliches Kurvenprofil jedoch auf niedrigerem Niveau: Nach einem mittleren Ausgangswert von 8,6 mmol/l folgt ein kurzfristiger steiler Anstieg auf 10,2 mmol/l und nachfolgend ebenfalls ein Abfall auf 6,8 mmol/l. Trotz eines geringeren Ausgangs-Hb zeigt die Transfusionsgruppe das gleiche Entlassungs-Hb wie die Gruppe der unbehandelten FG. TG III zeigt mit einem Ausgangswert von 9,8 mmol/l und einem Entlassungswert von 8 mmol/l eine ähnliche Schwankungsbreite wie TG IV mit einem Ausgangswert von 9,2 mmol/l und einem Entlassungswert von 8 mmol/l. Der in TG III vorhandene Kurvenknick, der einen kurzfristigen steilen Hb-Abfall nach einem Monat repräsentiert, ist in TG IV nicht vorhanden. Nach einem Monat befindet sich das Hb in TG IV auf Ausgangswertniveau. Somit zeigen die beiden Gruppen ein ähnliches Ergebnis in Bezug auf den Entlassungswert.

Zusammenfassend weisen TG I und II bei unterschiedlichen Ausgangswerten den gleichen Entlassungswert auf. Die TG II und IV zeigen eine ähnliche Schwankungsbreite im Hb-Verlauf. In beiden Gruppen ist bei unterschiedlichen Ausgangswerten das gleiche Entlassungs-Hb zu finden. Der in TG III dargestellte Kurvenknick in Messzeitraum III stellt einen kurzfristigen Hb-Abfall unter das Ausgangs-Hb dar. TG IV kennzeichnet sich durch einen hohen Entlassungswert bei niedrigem Ausgangswert und stabilem Hb-Verlauf nach einem Lebensmonat.

4.5.2 Hämoglobinverlauf in Risikogruppe I

In Abb. 15 ist der Hb-Verlauf der Kinder, deren Gestationsalter jünger als 28. vollendete SSW beträgt dargestellt (s. Anhang Tab. 6). Der Gruppenvergleich zeigt Signifikanzen in Bezug auf Monatswert und Endwert; für Ausgangswert und Wochenwert ergeben sich keine Signifikanzen.

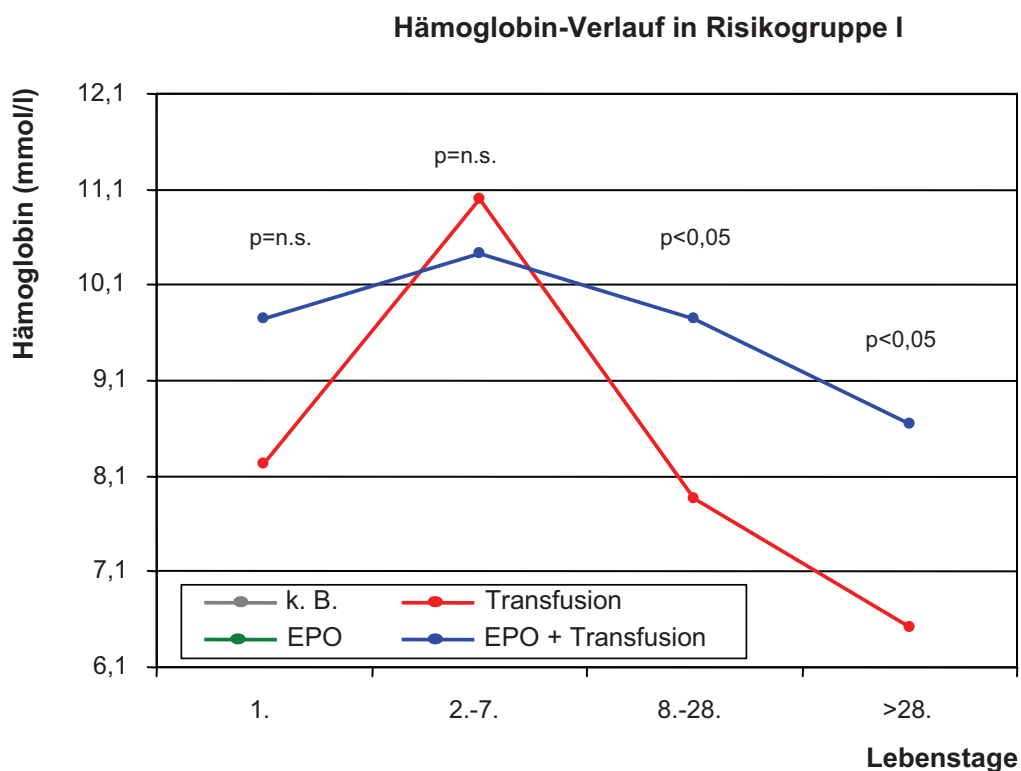


Abb. 15: Risikogruppe I: Hämoglobinverlauf / Zeit in den Therapiegruppen

In RG I handelt es sich um Hochrisikopatienten, die einer Therapie unbedingt bedurften. Eine Aussage über TG I ist demnach nicht möglich und graphisch nicht dargestellt. Eine alleinige rhEPO-Behandlung ist in dieser RG aufgrund des Anstrebens maximaler Therapiemaßnahmen ebenfalls nicht durchgeführt worden und graphisch nicht aufgeführt (s. auch Hkt-Verlauf).

Der Hb-Verlauf in TG II beginnt mit einem niedrigen mittleren Ausgangs-Hb von 8,2 mmol/l und unterliegt extremen Schwankungen: Es stellt sich ein steiler Hb-Anstieg auf 11 mmol/l in der ersten Lebenswoche dar, hiernach folgt ein signifikanter Abfall auf 7,8 mmol/l nach einem Lebensmonat und zum Entlassungszeitpunkt auf einen Tiefstwert von 6,5 mmol/l. Im Gegensatz hierzu ist das Kurvenprofil der TG IV von einer geringeren Schwankungsbreite geprägt: Nach einem leichten Anstieg von 9,7 mmol/l auf 10,7 mmol/l in der ersten Lebenswoche folgt nach einem Lebensmonat ein leichter Abfall auf das Ausgangswertniveau von 9,7 mmol/l und hiernach eine weitere Senkung auf ein Entlassungs-Hb von 8,6 mmol/l.

In den Abb. 16-18 sind die Veränderungen des Hb-Verlaufs (Δ Hb) zwischen den Messzeiträumen in Bezug auf den Ausgangswert dargestellt. Im Gruppenvergleich

ergibt sich eine Signifikanz für den Entlassungswert; sowohl Wochen- als auch Monatswert sind im Gruppenvergleich nicht signifikant.

Hämoglobindifferenzen in Risikogruppe I

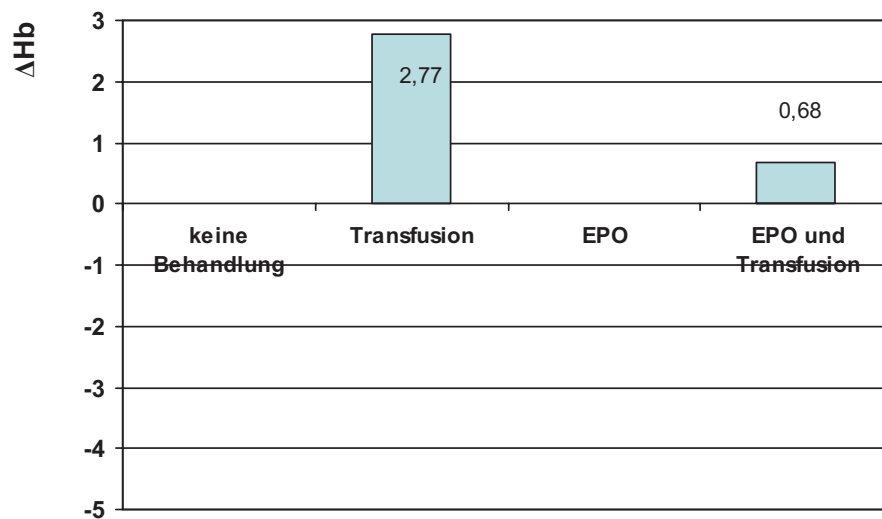


Abb. 16: Risikogruppe I: Hämoglobinveränderungen (ΔHb) bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen nach einer Lebenswoche ($p = \text{n.s.}$)

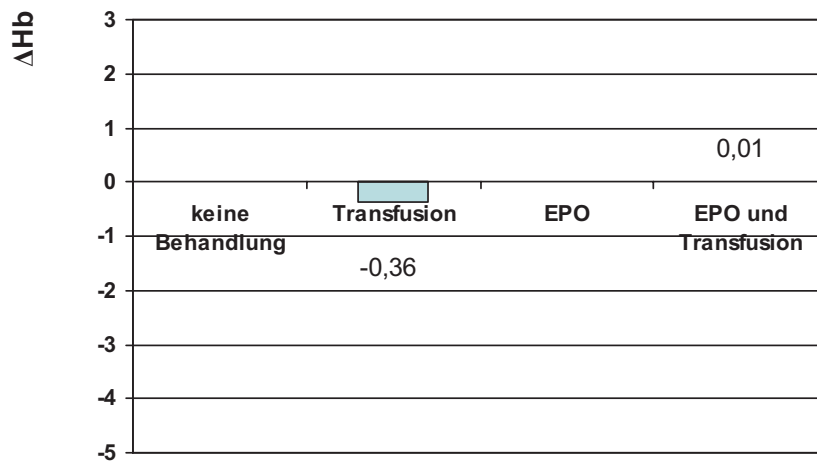


Abb. 17: Risikogruppe I: Hämoglobinveränderungen (ΔHb) bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen nach einem Lebensmonat ($p = \text{n.s.}$)

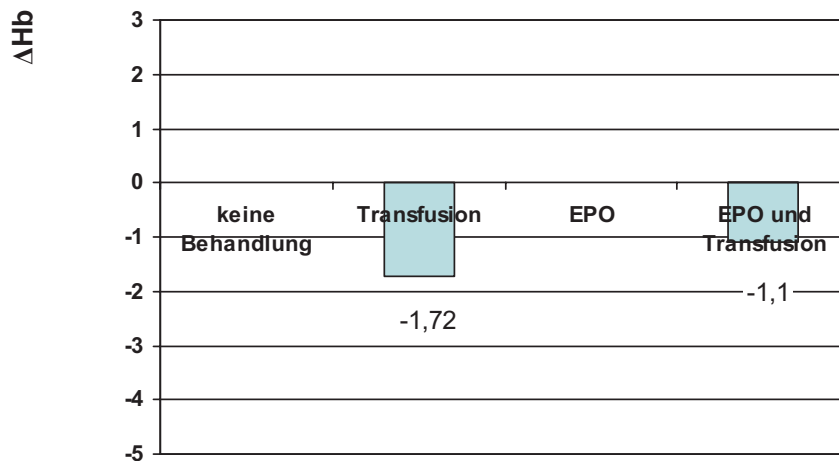


Abb. 18: Risikogruppe I: Hämoglobinveränderungen (ΔHb) bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen zum Ende des stationären Aufenthalts ($p < 0,05$)

In TG II ist ein kurzfristiger hoher Anstieg von $\Delta\text{Hb} = 2,77 \text{ mmol/l}$ nach einer Lebenswoche (Abb. 16) mit nachfolgendem Abfall von $\Delta\text{Hb} = -0,36 \text{ mmol/l}$ im ersten Lebensmonat (Abb. 17) und signifikantem Abfall von $\Delta\text{Hb} = -1,72 \text{ mmol/l}$ zum Entlassungszeitpunkt (Abb. 18) dargestellt. Die Hb-Veränderungen in TG IV sind mit

einem Anstieg von $\Delta\text{Hb} = 0,68 \text{ mmol/l}$ nach einer Lebenswoche, mit $\Delta\text{Hb} = 0,01 \text{ mmol/l}$ nach einem Lebensmonat und einem Abfall von $\Delta\text{Hb} = -1,1$ zum Entlassungszeitraum weniger ausgeprägt.

4.5.3 Hämoglobinverlauf in Risikogruppe II

Die Abb. 19 verdeutlicht den Hb-Verlauf der Kinder im Gestationsalter der 28.-32. vollendeten SSW während des stationären Aufenthaltes (s. Anhang Tab. 7). Der Gruppenvergleich zeigt eine Signifikanz in Bezug auf Ausgangswert und Endwert; für Wochenwert und Monatswert ergeben sich keine Signifikanzen.

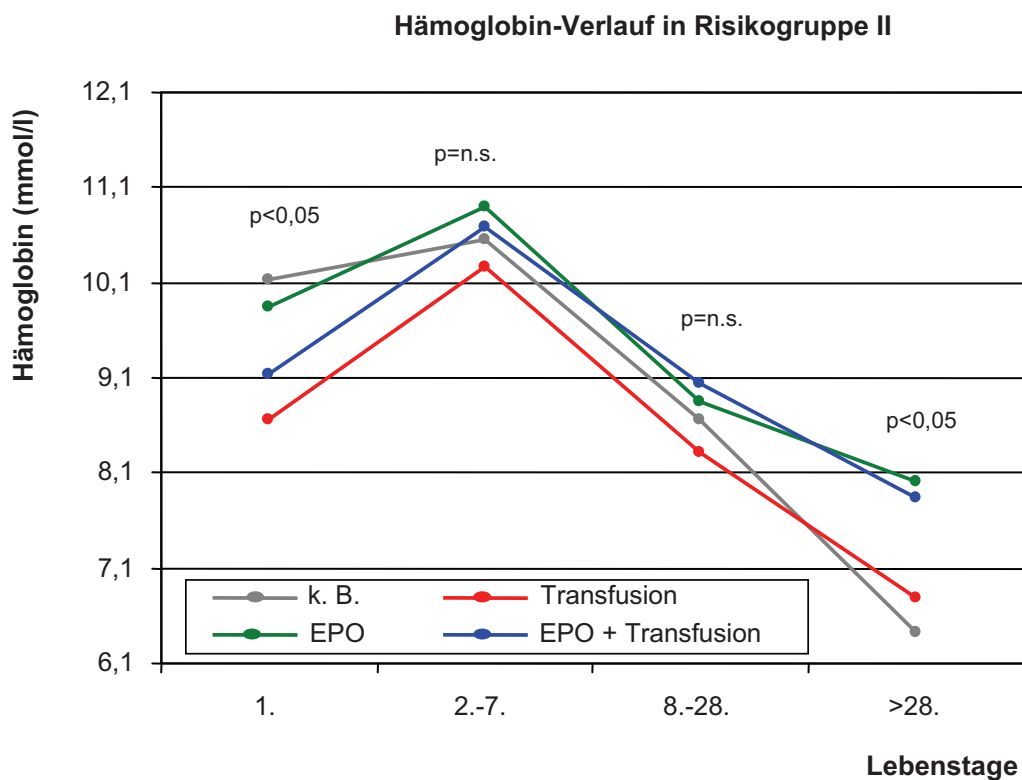


Abb. 19: Risikogruppe II: Hämoglobinverlauf / Zeit in den Therapiegruppen

TG I weist mit einem Ausgangs-Hb von $10,1 \text{ mmol/l}$ und einem Entlassungs-Hb von $6,4 \text{ mmol/l}$ die größte Schwankungsbreite und im Vergleich zu den übrigen TG den tiefsten Entlassungswert auf. In TG II beträgt der mittlere Ausgangswert $8,6 \text{ mmol/l}$, es folgt ein steiler Hb-Anstieg in der ersten Lebenswoche auf $10,2 \text{ mmol/l}$ und im

weiteren Verlauf ein Abfall auf 6,7 mmol/l zum Entlassungszeitpunkt. TG III und IV zeigen analog zur Darstellung in der Gesamtpopulation (Abb. 2) ähnliche Kurvenverläufe. Unterschiede zeigen sich im Ausgangs-Hb, welches in TG III bei 9,8 mmol/l und in TG IV bei 9,1 mmol/l liegt. Auffällig ist ein Kurvenknick in TG III nach einem Lebensmonat, der den steilen Hb-Abfall von 10,9 mmol/l auf 8,8 mmol/l repräsentiert. Der Entlassungswert in TG III ist mit 8,0 mmol/l der höchste im Gruppenvergleich. Ein ähnlicher Entlassungswert von 7,8 mmol/l ist in TG IV dargestellt. Im Gegensatz zu TG III zeigt sich in TG IV kein ausgeprägter Kurvenknick nach einem Lebensmonat. Der Monatswert liegt mit 9,1 mmol/l nahezu am Ausgangswert. In den Abb. 20-22 sind die Hb-Veränderungen (Δ Hb) zwischen den Messzeiträumen in Bezug auf den Ausgangswert dargestellt. Im Gruppenvergleich ergeben sich Signifikanzen für alle Messzeiträume.

Hämoglobindifferenzen in Risikogruppe II

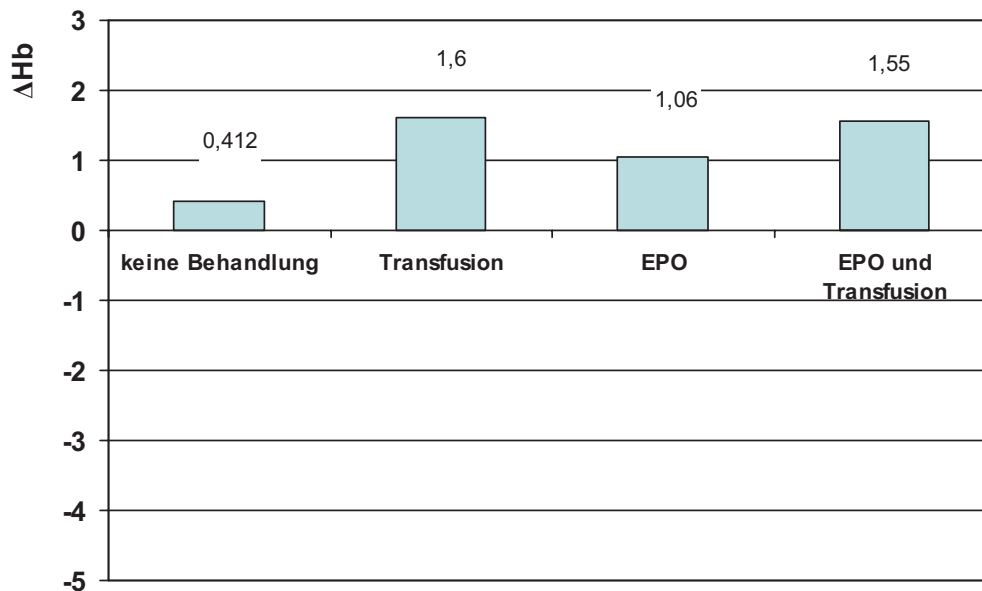


Abb. 20: Risikogruppe II: Hämoglobinveränderungen (Δ Hb) bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen nach einer Lebenswoche ($p < 0,05$).

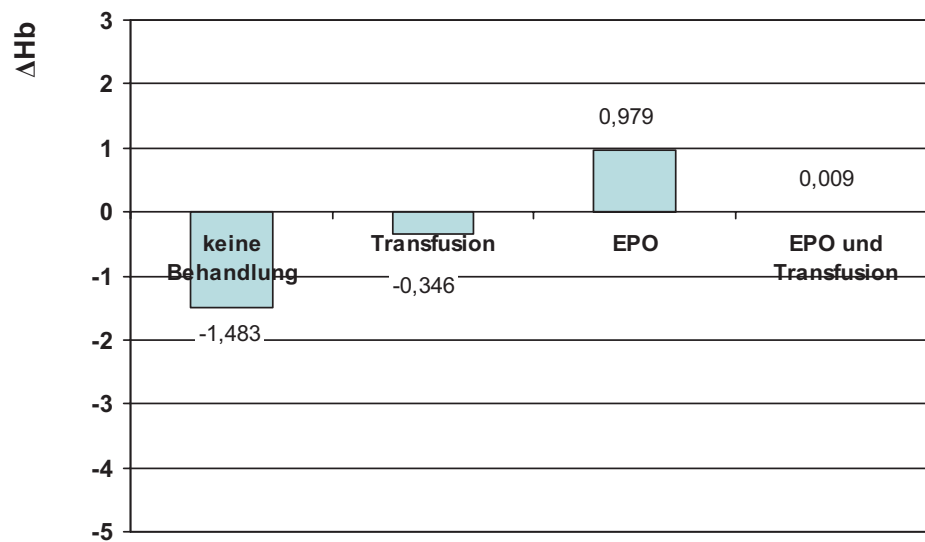


Abb. 21: Risikogruppe II: Hämoglobinveränderungen (ΔHb) bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen nach einem Lebensmonat ($p < 0,05$)

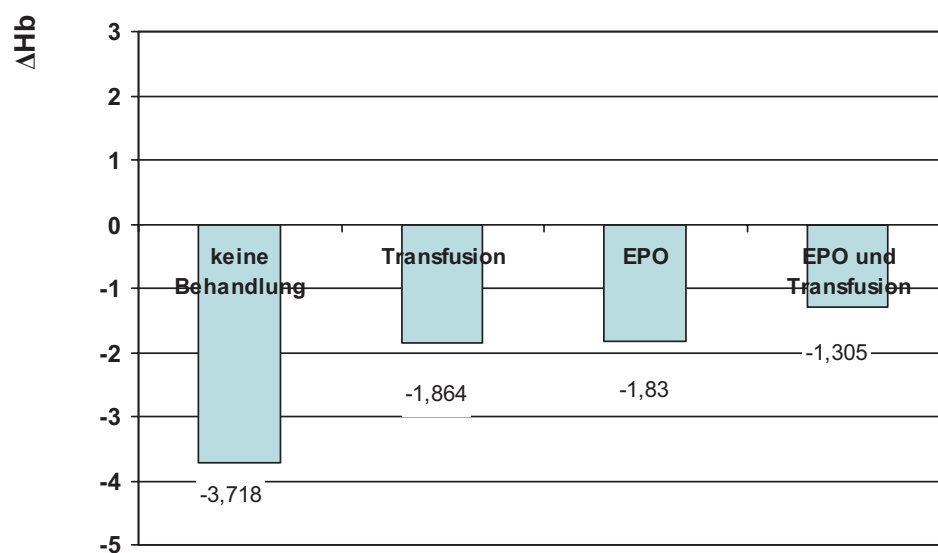


Abb. 22: Risikogruppe II: Hämoglobinveränderungen (ΔHb) bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen zum Ende des stationären Aufenthalts ($p < 0,05$)

Nach einer Lebenswoche erfahren TG II ($\Delta\text{Hb} = 1,6$) und IV ($\Delta\text{Hb} = 1,5$) einen ähnlich hohen Gradientenanstieg über den Ausgangswert (Abb. 20). Nach einem Lebensmonat fällt das Hb in TG IV auf Ausgangswertniveau ($\Delta\text{Hb} = -0,09$), während alle anderen Gruppen deutlicher unter den Ausgangswert fallen (Abb. 22). Zum Entlassungszeitpunkt (Abb. 22) zeigt sich in TG IV im Vergleich zu den übrigen Therapiegruppen ein signifikant geringerer Abfall ($\Delta\text{Hb} = 1,30$).

4.5.4 Hämoglobinverlauf in Risikogruppe III

In Abb. 23 ist der Hb-Verlauf der Kinder, deren Gestationsalter älter als 32 vollendete SSW beträgt graphisch dargestellt (s. Anhang Tab. 8). Im Gruppenvergleich ergeben sich keine Signifikanzen in Bezug auf alle Messzeiträume.

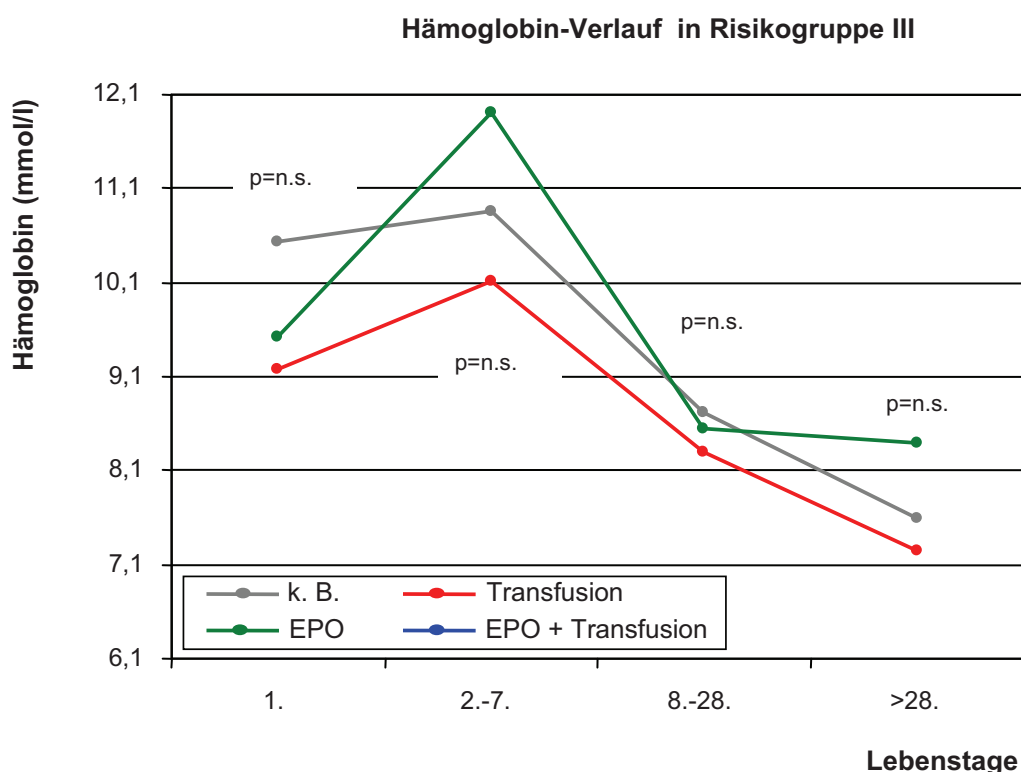


Abb. 23: Risikogruppe III: Hämoglobinverlauf / Zeit in den Therapiegruppen

TG I und II zeigen ähnliche Kurvenverläufe auf unterschiedlichen Niveaus: In TG I mit mittlerem Ausgangswert von 10,5 mmol/l stellt sich ein leichter Anstieg auf 10,8 mmol/l dar. Nachfolgend kommt es zum nahezu gleichmäßigen Abfall auf einen mittleren Entlassungswert von 7,6 mmol/l. TG II zeigt den in dieser RG tiefsten

mittleren Ausgangswert mit 9,1 mmol/l. Im Verlauf stellt sich ein Anstieg auf 10,1 mmol/l nach einer Lebenswoche mit nachfolgendem nahezu gleichmäßigem Abfall auf einen Tiefstwert von 7,2 mmol/l dar. Mit einem Ausgangswert von 9,1 mmol/l zeigt sich in TG III ein steiler Anstieg auf 11,9 mmol/l nach einer Lebenswoche und nachfolgend ein steiler Abfall auf 8,5 mmol/l nach einem Lebensmonat, der sich wiederum als Kurvenknick (relatives Monatstief) darstellt. Zum Entlassungszeitpunkt stabilisiert sich das Hb auf einen Höchstwert im Gruppenvergleich von 8,4 mmol/l. Eine Kombinationstherapie wird in dieser RG nicht durchgeführt und ist deshalb graphisch nicht dargestellt.

In Abb. 24-26 sind die Hb-Veränderungen zwischen den Messzeiträumen in Bezug auf den Ausgangswert dargestellt. Im Gruppenvergleich ergeben sich keine Signifikanzen für alle Messzeiträume.

Hämoglobindifferenzen in Risikogruppe III

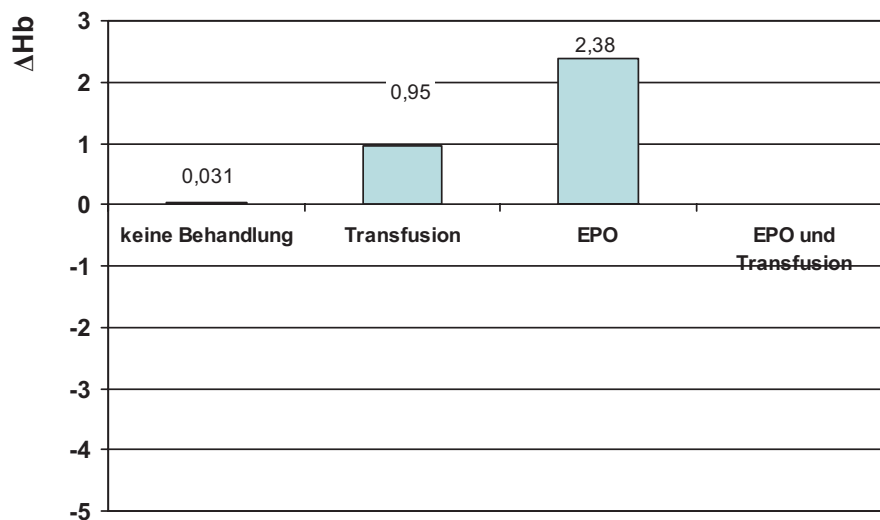


Abb. 24: Risikogruppe III: Hämoglobinveränderungen (ΔHb) bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen nach einer Lebenswoche ($p = \text{n.s.}$)

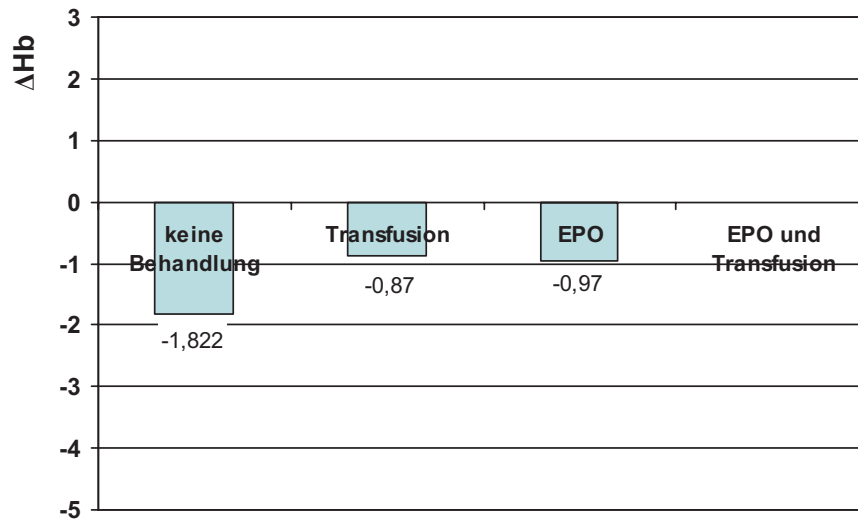


Abb. 25: Risikogruppe III: Hämoglobinveränderungen bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen nach einem Lebensmonat (p = n.s.)

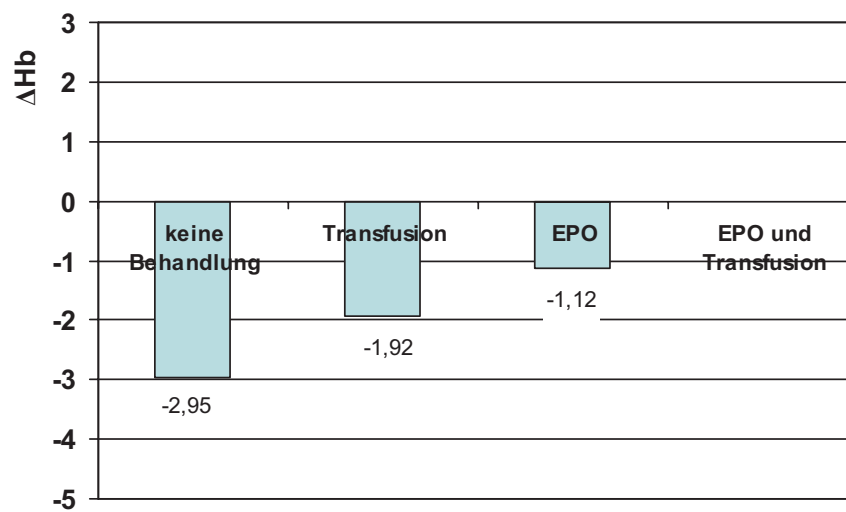


Abb. 26: Risikogruppe III: Hämoglobinveränderungen bezogen auf den Ausgangswert in den unterschiedlichen Therapiegruppen zum Ende des stationären Aufenthalts (p = n.s.)

Im Gegensatz zum Hkt-Verlauf, der den höchsten Anstieg nach einer Lebenswoche in der TG II zeigt, befindet sich der höchste Anstieg im Hb-Verlauf nach einer Lebenswoche in TG III. Nach einem Lebensmonat und zum Entlassungszeitpunkt fallen Hkt und Hb in allen Gruppen unter den Ausgangswert. TG III zeigt einen leicht geringeren Abfall als TG IV.

4.6 Retikulozytenverlauf in der Gesamtpopulation

Aufgrund von Datenlücken wird auf die Aufzeichnung des Retikulozytenverlaufs in den einzelnen Risikogruppen sowie der Retikulozytenveränderungen zwischen den einzelnen Messzeiträumen verzichtet und nur die Darstellung des Retikulozytenverlaufs in der Gesamtpopulation vorgenommen. Der Gruppenvergleich zeigt Signifikanzen in Bezug auf den Ausgangswert, den Monatswert und den Endwert; der Wochenwert ist im Gruppenvergleich nicht signifikant.

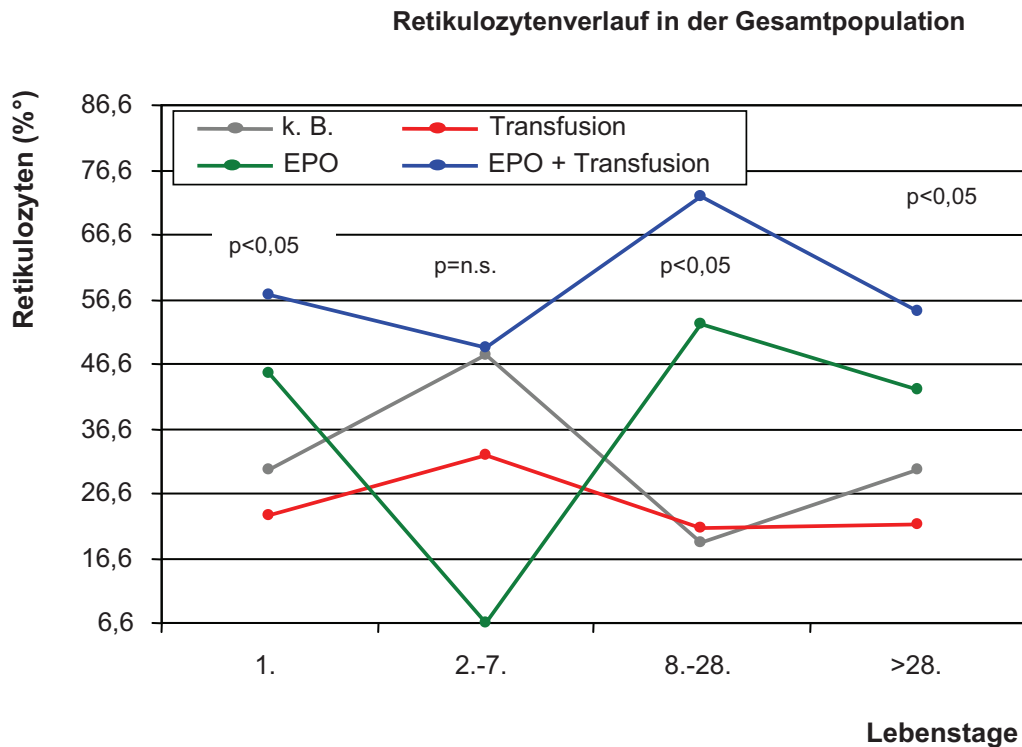


Abb. 27: Gesamtpopulation: Retikulozytenverlauf / Zeit in den Therapiegruppen

Innerhalb aller TG stellt sich eine Retikulozytenschwankungsbreite von 6,6 ‰ bis 72 ‰ dar. Hierbei erfahren alle FG, die mit Erythropoetin behandelt werden – in TG III und IV - ein ähnliches Schwankungsprofil: Zunächst ist ein steiler Abfall nach einer Lebenswoche auffällig, der in TG III mit 6,6 ‰ am stärksten ausgeprägt ist, dann folgt ein steiler Anstieg mit Höchstwerten von 72 ‰. In TG IV zeigt sich zum Entlassungszeitpunkt ein leichter Abfall auf Werte, die sich dem Ausgangswert nähern.

Hingegen stellt sich in den TG I und II ein gegensätzlicher Kurvenverlauf dar. Bei niedrigeren Ausgangswerten folgt zunächst ein Retikulozytenanstieg nach einer Lebenswoche, dann ein Abfall der Werte nach einem Lebensmonat, der in TG I stärker ausgeprägt ist. Zum Entlassungszeitpunkt steigen beide Werte auf Ausgangswertniveau. In TG II sind die Retikulozytenschwankungen am wenigsten ausgeprägt.

5 Diskussion

5.1 Erythropoetin versus Transfusion – Erfahrungen aus den letzten zwei Dekaden

Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten war über viele Jahre die einzig effektive Methode in der Therapie der Frühgeborenenanämie. Frühe Transfusionen - in der 1.- 2. Lebenswoche - werden hauptsächlich aufgrund eines akuten Blutverlustes als Folge von kritischen Krankheitszuständen verabreicht. Späte Transfusionen – ab zwei Wochen postnatal – sind aufgrund einer Frühgeborenenanämie indiziert (71). Die Transfusionskriterien sind hierbei jedoch nicht eindeutig und variieren an den unterschiedlichen Zentren.

Innerhalb der ersten Lebenswochen erhalten etwa 50 % der ELBW ihre erste Transfusion. Eine Schätzung besagt, dass ungefähr 85 % aller intensivpflichtigen Kinder eine Transfusion erhalten (72). In einer Vielzahl der Fälle ist es notwendig, das Blutvolumen, das durch iatrogenen Blutverlust entsteht mit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten wieder aufzufüllen (73).

Die Gefahren und Nebenwirkungen einer Bluttransfusion limitieren sich nicht nur auf Infektionsübertragungen, Transfusionsreaktionen und Graft-versus-host-Krankheit. Ursache von Komplikationen ist auch die Verwendung älterer Erythrozytenkonzentrate (74). Weitere Risiken liegen im Anstieg der applizierten und damit inkorporierten Eisenmenge mit der Folge der Entstehung freier Radikale und damit assoziierten Erkrankungen. Die Möglichkeit der Spenderleukozytenübertragung in früheren Jahren stellt durch die heutzutage übliche Bestrahlung der Erythrozytenkonzentrate ein geringeres Risiko dar. Es besteht heute Konsens, den Gebrauch von Erythrozytenkonzentraten in der Neonatologie auf ein Minimum zu reduzieren.

Seit dem Ende der 80iger Jahre wird das Hormon Erythropoetin zu Behandlung der Frühgeborenenanämie eingesetzt. In der Perinatalphase ist die endogene Erythropoetinproduktion aufgrund der Unreife des erythropoetischen Systems vermindert. Untersuchungen zeigten, dass die exogene Gabe von rekombinantem

Erythropoetin zu einer Steigerung der Erythropoese führt. In einer Vielzahl von Studien wurde die Wirkung von rhEPO in der Therapie der Frühgeborenenanämie untersucht. Ziel war es, die Notwendigkeit einer Bluttransfusion zu vermindern. Das Design der Studien barg viele Variablen: Gestationsalter der Frühgeborenen, Dosierung von rhEPO, simultane Supplementation von Vitaminen und nutritiven Zusatzstoffen sowie zeitlicher Beginn der Therapie.

In den früheren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Anwendung von rhEPO bei FG zu einer Retikulozytose mit nachfolgendem Hämatokritanstieg führt. Besonders bei klinisch weitgehend unkomplizierten Frühgeborenen konnte eine Reduktion der Transfusionsanzahl und des Transfusionsvolumens erreicht werden (61, 75-80).

Obladen et al. untersuchten innerhalb einer kontrollierten verblindeten Multicenterstudie 241 VLBW. Die FG erhielten Eisen und rhEPO subkutan in einer Dosis von 250 IE/kg KG dreimal in der Woche in einem Zeitraum vom 3.-42. LT. Hierbei reduzierte sich die Anzahl der Transfusionen bei VLBW, die mit rhEPO behandelt wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe (Eisen und kein EPO) signifikant (76).

Al-Kharfy et al. konnten die Wirksamkeit von Erythropoetin in Bezug auf einen verminderten Gebrauch von Erythrozytenkonzentraten auch bei sehr kranken ELBW nachweisen (75).

In anderen Arbeiten wurde der transfusionseinsparende Effekt von Erythropoetin widerlegt (81-83). In einer randomisierten Doppelblindstudie untersuchten auch Meyer et al. (84) die Effektivität von Erythropoetin an Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < als 33. vollendete SSW und einem Geburtsgewicht < als 1700 g. In ihrer Gesamtpopulation zeigte sich keine Wirksamkeit von Erythropoetin in Hinsicht auf die Reduktion von Transfusionsindikationen. Eine Reduktion der Transfusionsindikationen war lediglich bei den ELBW nach einem Lebensmonat zu erfassen. Eine andere Arbeit von Saizou et al. (85) zeigte trotz bewiesener Wirksamkeit von rhEPO nur unbefriedigende Ergebnisse bei ELBW hinsichtlich einer Reduktion der Transfusionsindikation.

Andere Studien postulierten, dass eine Anwendung restriktiver Transfusionsrichtlinien den gleichen Effekt wie eine Behandlung mit Erythropoetin aufweist (86). Weitere Daten demonstrierten einen positiven Effekt von rhEPO,

jedoch in Assoziation mit Bluttransfusionen, der Minimierung von iatrogenem Blutverlust und früher Eisensubstitution (87).

Strauss (82) stellte den Vorteil von Erythropoetin in der Behandlung der Frühgeborenenanämie zur Reduktion des Transfusionsindex in Frage. Trotz der Wirkung auf die Stimulierung der Erythropoese konnte er eine Wirksamkeit von rhEPO in Reduktion der Transfusionen nicht nachweisen. Eine Metaanalyse aus kontrollierten klinischen Studien, die die Wirksamkeit von Erythropoetin an VLBW in Hinsicht auf die Reduktion der Transfusionsindikation untersuchte ergab, dass bei Einhaltung von restriktiven Transfusionsrichtlinien Erythropoetin nicht als Standardtherapie zur Behandlung der Frühgeborenenanämie eingesetzt werden sollte (88).

Nach Maier und Obladen (77) führt insbesondere die frühe rhEPO-Therapie (1-3 Wochen postnatal) in hohen Dosen (750-1500 IE/kg/Woche) zur Reduktion der Transfusionsindikation. Andererseits ist es genau diese frühe Lebensphase, in der ca. zwei Drittel der Bluttransfusionen durchgeführt werden müssen (15, 86, 89, 90). Somit könnte der verzögerte Wirkungseintritt von Erythropoetin die verminderte Auswirkung auf die Transfusionsindikation in der frühen Neonatalperiode erklären.

Haiden (91) formulierte im Jahr 2007 wörtlich, dass der „transfusionseinsparende Effekt der Erythropoetintherapie evident“ ist, jedoch „das tatsächliche Einsparungspotenzial niedrig und klinisch von geringer Bedeutung“ ist. „Auch gibt es keine optimale therapeutische Strategie hinsichtlich des Zeitpunkts, des Beginns und der Dauer der Erythropoetintherapie, der Dosierung von Erythropoetin und Eisen sowie der Applikationsformen.“

5.2 Anwendung der Erythropoetintherapie in der Kinderklinik des Ernst-von-Bergmann-Klinikums Potsdam

Seit dem Jahr 1997 ist die Therapie mit Erythropoetin an der Kinderklinik des Ernst-von-Bergmann-Klinikums in Potsdam etabliert. Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirkung von Erythropoetin auf die Erythropoese Frühgeborener zu untersuchen und mit anderen Therapiekonzepten zu vergleichen. Hierzu werden retrospektiv die Daten von 280 FG im Gestationsalter der 22.-32. vollendeten SSW in einem Zeitraum von

acht Jahren untersucht. Anhand von Patientenakten werden vier unterschiedliche Therapiemöglichkeiten der Frühgeborenenanämie einander gegenübergestellt:

1. keine Behandlung
2. Transfusion
3. Erythropoietingabe
4. Transfusion und Erythropoietingabe

Es stellt sich die Frage, ob der Einsatz von Erythropoetin zur Therapie der Frühgeborenenanämie einen signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Bluttransfusion hat. Weiterhin ist zu eruieren, ob sich hinsichtlich des Gestationsalters im Patientenkollektiv mögliche Vorteile einer der Behandlungsstrategien gegenüber den anderen ergeben.

Zunächst wird angenommen, dass die Anwendung dieses Hormons eine Verbesserung im Krankheitsverlauf der Frühgeborenenanämie zeigt:

- 1) durch größere und konstante Stabilität der Blutparameter im Krankheitsverlauf,
- 2) durch eine verminderte Anzahl von Transfusionen und konsekutiver Reduktion des Transfusionsrisikos.

Anhand des Vergleichs der im Krankheitsverlauf aufgezeichneten Blutparameterverlaufskurven von Hämatokrit und Hämoglobin sollen Schlussfolgerungen auf die Aktivität der Erythropoese getroffen werden.

In Anlehnung an ein Schema von Obladen erhalten alle Frühgeborene 250 IE/kg Erythropoetin in drei Einzeldosen pro Woche ab 2.-3. Lebenstag. Im Patientenkollektiv variiert das mittlere Gestationsalter bei Therapiebeginn und beträgt im Mittel 7,9 Lebenstage.

In der vorliegenden Arbeit werden die FG nach Gestationsalter in drei Risikogruppen eingeteilt. Diese werden in Abhängigkeit von der Therapievariante in vier Therapiegruppen differenziert.

5.3 Interpretation der Ergebnisse

5.3.1 Gesamtpopulation

In der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs zeigen die nichtbehandelten Patienten die höchsten Laborwertschwankungen mit dem niedrigsten

Entlassungswert. Ähnlich niedrige Entlassungswerte finden sich bei transfundierten Kindern. Die Kinder, die eine rhEPO-Therapie oder eine Kombinationstherapie erhalten, zeigen deutlich höhere Entlassungswerte in beiden Blutparametern. Weiterhin weisen sie geringere Schwankungen unter den Ausgangswert im Verlauf auf. Im Vergleich zur Kombinationstherapie kommt es bei der rhEPO-Therapie zu einem steilen Abfall der Blutwerte nach einem Lebensmonat. In den Abb. 1 und 2 wird deutlich, dass dieser „Kurvenknick“, der die Möglichkeit des Auftretens einer hypoxämischen Situation begünstigen kann, durch die zusätzliche Verabreichung einer Transfusion im Rahmen einer Kombinationstherapie abgemildert wird. Mit relativ hohen Entlassungswerten und günstigem Blutwertverlauf nach einem Lebensmonat zeigt die Kombinationstherapie den besten Therapieerfolg in der Gesamtpopulation. Anzumerken ist, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation wesentlich von RG II beeinflusst sind, da diese im Vergleich zu den anderen Risikogruppen die höchsten Patientenzahlen aufweist.

5.3.2 Risikogruppe I

Diese Gruppe repräsentiert jene Patienten mit dem niedrigsten Gestationsalter (unterhalb der vollendeten 28. SSW) und damit die am meisten vulnerablen und gefährdeten Patienten.

Die alleinige Therapie mit Eisen bzw. mit rhEPO wird in dieser RG nicht durchgeführt, so dass die Beurteilung der Laborparameter sich auf die Transfusionsgruppe und die Kombinationstherapiegruppe beschränkt.

Hier zeigt die Kombinationsherapie im Vergleich zur alleinigen Transfusion einen günstigeren Effekt auf Hb- und Hkt-Verlauf. Die FG der Transfusionsgruppe weisen zwar einen steilen Hkt-Anstieg nach einer Lebenswoche auf, jedoch fällt dieser zum Entlassungszeitpunkt deutlich unter den Ausgangswert. Hingegen sind die Laborwerte bei FG der Kombinationsgruppe nach einem Monat und zum Entlassungszeitpunkt signifikant höher und dichter am Ausgangswert.

Auch der Hb-Verlauf ist bei FG unter Kombinationstherapie charakterisiert durch geringere Abweichungen vom Ausgangswert und stabilerem Entlassungswert.

Eine Kombination aus der frühen Applikation von Erythropoetin und der Verabreichung von Erythrozytenkonzentrat ist demnach aufgrund stabilerem

Laborwertprofil mit geringeren Schwankungen unterhalb des Ausgangswerts die favorisierte Behandlung bei Kindern in einem Gestationsalter < 28. vollendeter SSW.

5.3.3 Risikogruppe II

Diese Gruppe repräsentiert FG im Alter der 28.-32. vollendeten SSW.

FG ohne Behandlung weisen mit den höchsten Ausgangswerten und den niedrigsten Entlassungswerten extreme Schwankungen des Laborwertverlaufs auf. Hiermit bestätigt sich die Notwendigkeit einer Therapie. Im Vergleich zur Transfusionstherapie zeigt die Erythropoetintherapie aufgrund höherer Entlassungswerte ein günstigeres Ergebnis. Auffällig ist bei alleiniger rhEPO-Behandlung im Gegensatz zur Kombinationstherapie ein Hkt- und Hb-Abfall nach einem Monat. Dieser „Kurvenknick“ spiegelt die Möglichkeit des Risikos einer temporären hypoxämischen Situation wider. Anhand der graphischen Darstellungen (Abb. 8, 21) wird deutlich, dass ein solches Risiko akut abfallender Laborwerte mit der Anwendung gezielter Transfusionen im Rahmen einer Kombinationstherapie abgemindert werden kann. Auch im Gesamtverlauf der Laborwertveränderungen wird der günstige Effekt einer Kombinationstherapie deutlich: hoher initialer Anstieg, geringster Abfall im Verlauf, hoher Entlassungswert, Ausgleich des relativen Monatstiefs (Kurvenknick). Im Therapiegruppenvergleich zeigt die rhEPO-Therapie die höchsten Entlassungswerte von Hkt und Hb. Dennoch stellt die Kombinationstherapie aufgrund geringerer Laborwertschwankungen und gleichmäßigem Laborwertabfall ohne einen risikoreichen akuten Abfall der Laborparameter die günstigste Therapievariante bei Kindern im Gestationsalter der vollendeten 28.-32. SSW dar.

Aus den Laborparameterverlaufskurven geht hervor, dass die Intensität der Behandlung mit der Schwere der Anämie korreliert: Je tiefer das Ausgangs-Hb ist desto intensivere Therapiemöglichkeiten werden in Anspruch genommen (Kombinationstherapie). Abb. 19, die den Hb-Verlauf darstellt, zeigt, dass in der Population mit dem tiefsten Ausgangswert die Transfusions- und nicht die Kombinationstherapie durchgeführt wurde. Grund hierfür ist die späte Einführung der Erythropoetintherapie, die erst im Jahr 1997 begann. Für die FG, die in den Jahren vorher behandelt wurden, stand lediglich die Option einer Transfusion zur Verfügung.

5.3.4 Risikogruppe III

Diese Gruppe repräsentiert die ältesten FG der Patientenpopulation (> 32. vollendete SSW).

Eine Kombinationstherapie ist bei ihnen nicht durchgeführt worden. Sowohl die FG der Transfusions- als auch der rhEPO-Gruppe, weisen einen deutlich günstigeren Laborwertverlauf als die nichtbehandelten FG auf. Im Vergleich der Hkt-Werte zeigen transfundierte Kinder einen ähnlichen Verlauf wie rhEPO-behandelte Kinder. Bei letzteren ist jedoch ein höherer Entlassungswert auffällig. Deutlich ist hier das Monatstief („Kurvenknick“) dargestellt, wonach jedoch eine Stabilisierung des Hkt zum Entlassungszeitpunkt erfolgt.

Im Hb-Verlauf ist bei deutlich höheren Wochen- und Entlassungswerten eine bessere Wirksamkeit der rhEPO-Therapie erkennbar. Eine rhEPO-Therapie ist somit bei Kindern > 32. vollendeter SSW zu favorisieren.

Die Aussage über eine Kombinationstherapie kann in dieser Gruppe nicht gemacht werden. Da die rhEPO-Therapie in dieser Patientengruppe einen deutlichen Wirkungseffekt zeigt, wären zusätzliche Gaben von Erythrozytenkonzentrat ohnehin überflüssig.

5.3.5 Retikulozytenverlauf

Bei den Verlaufsbeurteilungen der Retikulozyten stellt sich das Problem einer diskontinuierlichen Dokumentation der Laborwerte. Gründe hierfür sind eine fehlende Dokumentation der Retikulozytenwerte bei einigen Patienten sowie unzureichende Verlaufskontrollen der Werte bei anderen. Im Sinne der Vollständigkeit soll auf die Dokumentation der Werte nicht verzichtet werden und somit beschränkt sich diese auf die Darstellung des Retikulozytenverlaufs in der Gesamtpopulation (Abb. 27). Ein Einfluss von rhEPO auf die Retikulozytose wird deutlich. Sowohl in TG III und IV fällt zunächst ein Abfall der Retikulozytenwerte im Anschluss in der ersten Lebenswoche auf. Nach Beginn der rhEPO-Therapie, die im vorliegenden Patientenkollektiv im Mittel nach einer Lebenswoche erfolgt, kommt es nach der ersten Lebenswoche bis zum ersten Lebensmonat zu einem drastischen Anstieg der Retikulozyten auf Höchstwerte. Diese starken Schwankungen sind bei alleiniger rhEPO-Therapie im

Gegensatz zur Kombinationstherapie noch stärker ausgeprägt. Im weiteren Verlauf zeigen beide Gruppen einen leichten Abfall auf Ausgangswertniveau.

Die Gruppe der Nichtbehandelten und die Transfusionsgruppe weisen einen gegensätzlichen Retikulozytenverlauf auf. Hier stellt sich ein initialer Anstieg nach dem ersten Lebenstag mit nachfolgendem Abfall im ersten Lebensmonat und erneutem Anstieg auf Ausgangswertniveau zum Entlassungszeitpunkt dar. In der Transfusionsgruppe sind im Gegensatz zu den nichtbehandelten FG geringere Verlaufsschwankungen auffällig.

Anzumerken ist, dass die vollständige Darstellung dieses Laborparameters aus wissenschaftlicher Sicht zwar interessant ist, jedoch aus klinischer Sicht keine Konsequenz zeigt.

5.3.6 Zusammenfassung

Die Aussagen dieser Arbeit beziehen sich im wesentlichen auf die Fragestellung, d.h. auf die Analyse der Hb- und Hkt-Verläufe. Schlussfolgerungen über den Therapieerfolg bezüglich des sog. klinischen Outcome der Frühgeborenen können aus den Laborwertverläufen nicht gezogen werden.

Das Ergebnis dieser Arbeit in Kombination mit der Wertung von Daten aus anderen Studien zeigt, dass eine Therapie mit rhEPO effektiv und sinnvoll ist. Die Patienten, die nicht mit rhEPO behandelt werden und nur Eisen erhalten, zeigen starke Abfälle in den Blutwerten und ungünstige Entlassungswerte. Auch gegenüber transfundierten Patienten weist die Anwendung von rhEPO den Vorteil eines stabilen Blutwertverlaufs mit günstigen Entlassungswerten auf.

Besonders bei stabilen Patienten im Alter > 32. vollendeter SSW ist die Verabreichung von rhEPO sinnvoll, um Transfusionen zu vermeiden. Die Tatsache einer guten Wirksamkeit von rhEPO bei stabilen FG ist aus der Literatur (76, 78) bekannt und deckt sich mit den hier vorliegenden Ergebnissen.

Patienten mit einem Gestationsalter zwischen 28. und 32. vollendeter SSW sowie Hochrisikopatienten (< 28. vollendeter SSW) zeigen den günstigsten Laborwertverlauf nach Durchführung einer Kombinationstherapie aus früher rhEPO-Gabe und einer (oder mehrerer) Transfusion(en). Bei ihnen kommt es häufig zu

einem akuten Hb- bzw. Hkt-Abfall mit möglicher hypoxämischer Gesamtsituation, der sich zwar durch Erythropoetin langfristig stabilisieren lässt, jedoch nur durch die schnelle Wirkung gezielter Transfusionen überbrückt werden kann. Somit ist eine Erythropoetingabe im Rahmen einer Kombinationstherapie bei diesen Patienten zwar indiziert, weil sie langfristig zu einem günstigen Therapieergebnis und stabilen Entlassungswerten beiträgt, jedoch ist die konventionelle Verabreichung von Erythrozytenkonzentrat in bestimmten klinischen Situationen und bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Gestationsalter unerlässlich.

Die Anwendung von Erythropoetin an anderen Zentren innerhalb Europas und Nordamerikas variiert deutlich. Trotz mancher Zweifel am genauen Wirkmechanismus und Spekulationen über evtl. Nebenwirkungen ist die Einführung dieses Hormons zur langfristigen Behandlung und Prävention der Frühgeborenenanämie bedeutend. Die Therapie mit Erythrozytenkonzentraten in bestimmten klinischen Situationen ist dennoch unentbehrlich, denn nur diese können drastischen Hkt- u. Hb-Abfällen, die auch unter Erythropoetingabe apparent sind, entgegenzutreten.

5.4 Perspektiven

5.4.1 Nebenwirkungen von Erythropoetin

Die Wirksamkeit von rhEPO in der Stabilisierung der Blutwerte konnte in dieser Arbeit gezeigt werden. Offen bleibt, ob es bei der Anwendung dieses Hormons bei den Patienten zu späteren Nebenwirkungen kommen kann. Aus den retrospektiven Daten ergaben sich keine Hinweise über das Auftreten von akuten Nebenwirkungen im Rahmen der rhEPO Therapie. Da der Datensatz jedes Patienten lediglich bis zum Entlassungstag verfolgt worden ist, konnten Informationen über späte Nebenwirkungen nicht erfasst werden. In einigen Studien an Erwachsenen wird auf Risiken der rhEPO-Therapie zur Anhebung des Hämoglobinwertes hingewiesen (92, 93). Diskutiert wird das gehäufte Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sowie eine Tumorprogression aufgrund wachstumsstimulierender Eigenschaften von rhEPO. Aufgrund seines Einflusses auf die Angiogenese wird rhEPO in einigen Studien mit der Progression einer

Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus in Verbindung gebracht. In der Neonatologie berichteten bisher keine Arbeiten über das Auftreten von Neoplasmen im Rahmen einer Erythropoetingabe. Einige Studien deuten darauf hin, dass eine Retinopathia praematurorum unter rhEPO-Therapie exazerbieren kann (94-96). Nach Ehrenkranz (71) existieren jedoch keine definitiven Daten, die diese Ergebnisse belegen.

5.4.2 Protektive Effekte von Erythropoetin

Als Wachstumsfaktor der Hämatopoese werden dem rhEPO nichthämatopoetische Effekte zugesprochen, die bei der Anwendung in der Neonatologie vorteilhaft sein könnten. Ein neuroprotektiver Effekt wird diesem Hormon, das auch von Astrozyten produziert wird, zugeschrieben. In der Neurologie wurden antiapoptotische, antioxidative, entzündungshemmende, glutamatinhibitorische, neurotrophe und angiogenetische Wirkungen beschrieben (48,58). In der Perinatalperiode sind Läsionen des Gehirns klinisch bedeutsame und unter Umständen fatale Komplikationen, für die zur Zeit keine wirksame Behandlung zur Verfügung steht. Somit ist die Therapie mit Erythropoetin in der Neonatologie als neuroprotektive Substanz für das unreife Gehirn möglicherweise denkbar, obwohl die zu Anämiebehandlung verwendeten Dosen deutlich unter denen liegen, die für eine Neuroprotektion benötigt werden. In mehreren Studien ist dieser Effekt tierexperimentell untersucht worden, jedoch sind definitive Aussagen über evtl. Therapieindikationen in der Neonatologie noch nicht vorhanden. Strunk et al. (68) stellten die Hypothese auf, dass eine frühe systemische Applikation von rhEPO als neuroprotektive Substanz bei Frühgeborenen günstige Auswirkungen auf ihre neuronale Entwicklung hat.

5.5 Problematik

Im Rahmen dieser Arbeit soll auf die generelle Problematik von retrospektiven Studien hingewiesen werden. Die Qualität einer retrospektiven Studie ist abhängig von der Dokumentation aus den verschiedenen vorhandenen Datensammlungen. Bei Zusammenstellung dieser Datensammlungen (Krankenakten) über mehrere Jahre wirken mehrere Personen mit, so dass keine einheitliche Datenqualität oder

Standardisierung gewährleistet ist. Weiterhin ist die Ansammlung von Daten ohne spezielle Fragestellung breit angelegt. Bei der späteren Analyse der Daten in Bezug auf eine spezielle Problematik kann es zu Unzulänglichkeiten im Datensatz kommen. Hinsichtlich des Datensatzes dieser Arbeit ergeben sich Probleme in der Dokumentation des Verlaufs der Blutparameter. Im Gegensatz zur prospektiven Studie, in denen die Blutabnahmezeitpunkte genau definiert werden können, findet sich in den hier analysierten Daten eine unzureichende Regelmäßigkeit der Blutabnahmen bei den Frühgeborenen. Die Blutabnahmen finden nicht exakt zu gleichen Zeitpunkten statt, so dass sich der Vergleich einzelner Laborparameter in unterschiedlichen Therapiegruppen als schwierig darstellt. Dieser Kritikpunkt kann durch die Erstellung und den Vergleich von Messzeiträumen (Tageswert, Wochenwert, Monatswert, Entlassungswert) abgemildert werden. Die Einführung von Messzeiträumen hat wiederum zur Folge, dass sich in der statistischen Berechnung leichte Diskrepanzen zwischen den Differenzen sowie den Mittelwerten zu den entsprechenden Zeitpunkten ergeben.

Ein weiteres Problem ist die unterschiedliche Repräsentanz der Therapiegruppen in den Risikogruppen. Ein vollständiger Vergleich der Therapiegruppen ist lediglich in Risikogruppe II bei Kindern im Gestationsalter zwischen 28. und 32. vollendeter SSW möglich, denn hier sind alle vier Therapiemöglichkeiten repräsentiert. In Risikogruppe I kann das Ergebnis einer alleinigen rhEPO-Therapie aus zwingenden Gründen nicht mit anderen Therapievarianten verglichen werden, weil sie bei diesen Hochrisikopatienten nicht durchgeführt wird. Die Frühgeborenen der Risikogruppe III erhalten aufgrund ihrer Stabilität keine Kombinationstherapie, so dass diese ebenfalls nicht in den Vergleich mit eingeschlossen wird.

Bei inhomogenen Gruppen und kleinen Patientenzahlen ist es problematisch statistische Tests durchzuführen. Besonders in den Randgruppen (RG I und RG III) resultierten in der Berechnung deshalb oft nicht signifikante Daten.

6 Literaturverzeichnis

1. Oski FA, Naiman JL. Hematologic problems in the newborn. 3rd ed. Philadelphia, Saunders 1982; 1-360.
2. Muntau, A. Hämatologie. Intensivkurs Pädiatrie, Urban und Fischer, München 2004; 179.
3. Dallman, PR. Anemia of prematurity. Annu Rev Med 1981; 32:143-160.
4. Kling, PJ, Schmidt, RL, Roberts, RA, Widness, JA. Serum erythropoietin concentrations during infancy: Associations with erythropoiesis. J Pediatr 1996; 128:791-796
5. Wardrop CAJ, Holland BM et al. Nonphysiological anaemia of prematurity. Arch Dis Child 1978; 53:855-860.
6. Maier RF, Obladen M. Die Behandlung der Frühgeborenenanämie mit rekombinantem menschlichem Erythropoietin. Monatsschr. Kinderheilkd 1995; 143:18-27.
7. Shannon KM. Anemia of prematurity: progress and prospects. Am J Pediatr Hematol Oncol 1990; 12(1):14-20.
8. Yao, A C, Lind, J. Effect of gravity on placental transfusion. Lancet 1996; 2:505-508.
9. Usher R, Shepard M und Lind J. The blood volume of the newborn infant and placental transfusion. Acta Paediatr 1963; 52:497-512.
10. Hutton EK, Hassan ES: Late vs. Early Clamping of the Umbilical Cord in Full-term Neonates. JAMA 2007; 297:1241-1252.
11. Maier RF, Obladen M, Kattner E, Natazschka J, Messes J, Regazzoni BM. High-versus low dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. J Pediatr 1998; 132:866-870.
12. Meyer MP, Haworth C, Meyer JH, Commerford A. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. J Pediatr 1996; 129:258-263
13. Strauss RG. Transfusion therapy in neonates. Am J Dis Child 1991; 145:904-911.
14. Brugnara C, Platt O. The neonatal erythrocyte and its disorders. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2003; 47.

15. Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, Burmeister LF, Bell EF, Strauss RG. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996; 129: 680-687.
16. Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metze BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions infants with birth weights less than 1000g. *J Pediatr* 2000; 136:220-4.
17. Franz AR, Pohlandt F. Red blood cell transfusions in very and extremely low birth weight infants under restrictive transfusion guidelines: Is exogenous erythropoietin necessary? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84:96-100.
18. Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerregaard LL, Nohr SB, Ebbesen F. Impact of blood sampling in very preterm infants. *Scand J Clin Invest* 2000; 60:125-132.
19. Brown MS, Berman ER, Luckey D. Prediction of the need for transfusion during anemia of prematurity, *J Pediatr* 1990; 116:773-778.
20. Wardle SP, Weindling AM. Peripheral fractional oxygen extraction and other measures of tissue oxygenation to guide blood transfusions in preterm infants. *Seminars in Perinatology* 2001; 25(2):60-64.
21. Silvers KM, Gibson AT, Russell JM, Powers HJ. Antioxidant activity, packed cell transfusions, and outcome in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78:214-219.
22. Cooke RW, Clark D, Hickey-Dwyer M, Weindling AM. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1993; 152:833-836.
23. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2001; 21:21-26.
24. Recny MA, Scoble HA, Kim Y. Structural characterization of natural human urinary and recombinant DNA-derived erythropoietin. Identification of des-arginine 166 erythropoietin. *J Biol Chem* 1987; 262(35):17156-17163.
25. Lai PH, Everett R, Wang FF, Arakawa T, Goldwasser E. Structural characterization of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1986; 261:3116-3121.
26. Viault F. Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. *Acad Sci Paris* 1890; 111:918-919.
27. Carnot P, Deflandre C. Sur l'activité hémopoïétique des différent organes au cours de la régénération du sang. *Acad Sci Paris* 1906; 143:432-435.
28. Bonsdorff E, Jalavisto E. A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis. *Acta Physiol Scand* 1948; 16:150-170.

29. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature*, London 1957; 179:633-634.
30. Gurney CW, Goldwasser E, Pan C. Studies on erythropoiesis. IV. Erythropoietin in human plasma. *J Lab Clin Med* 1957; 50:535-540.
31. Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human Erythropoietin. *J Biol Chem* 1977; 252: 5558-5564.
32. Jacobs KC, Shoemaker R, Rudersdorf Neill SD, Kaufmann RJ, Mufson A, Sheehra J, Jones SS, Hewick R, Fritsch E F, Kawakita M, Shimizu T, Miyake T. Isolation and characterisation of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature*, London, 1985; 313:806-810.
33. Lin FK, Lin CH, Lai PH, Browne JK, Egrie JC, Smalling S, Egrie J.C, Fox GM, Chen KK, Martin F, Strabinsky Z, Badrawi SM, Castro M, Goldwasser E, Suggs S. Monkey Erythropoietin Gene: Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82:7580-7584.
34. Ohls RK. Erythropoietin to prevent and treat the anemia of prematurity. *Curr Opin in Pediatr* 1999; 11:108-114.
35. Zanjani ED, Ascensao JL, McGlave PB, Banisadre M, Ash RC. Studies on the Liver to Kidney Switch of Erythropoietin Production. *J Clin Invest* 1981; 67(4):1183-1188.
36. Fisher JW. Erythropoietin: physiologic and pharmacologic aspects. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216(3):358-69.
37. Kubanek B. Erythropoietin. *Münchener Med. Wschr.* 1998; 131:954-957.
38. Bachmann S, Le Hir M, Eckardt KU. Co-localization of erythropoietin mRNA and ecto-5'-nucleotidase immunoreactivity in peritubular cells of rat renal cortex indicates that fibroblasts produce erythropoietin. *J Histochem Cytochem* 1993; 41(3):335-41.
39. Maxwell PH, Ferguson DJ, Nicholls LG, Iredale JP, Pugh CW, Johnson MH, Ratcliffe PJ. Sites of erythropoietin production. *Kidney Int* 1997; 51(2):393-401.
40. Wang GL, Semenza GL. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. *J Biol Chem* 1993; 268:21513-21518.
41. Percy MJ, Furlow PW, Lucas GS, Li X, Lappin TRJ, McMullin MF, Lee FS. A Gain-of-Function Mutation in the HIF2A Gene in Familial Erythrocytosis. *N Engl J Med* 2008; 358:162-168.
42. Gassmann, M, Wenger, RH. HIF-1, a mediator of the molecular response to hypoxia. *News Physiol Sci* 1997; 12:214-218.

43. Krantz SB. Erythropoietin. Blood 1991; 77:419-434.
44. Eckardt, KU. Erythropoietin: Oxygen-dependent control of erythropoiesis and its failure in renal disease. Nephron 1994; 67:7-23.
45. Jelkmann, W: Biology of erythropoietin. Clin Invest 1994; 72:3-10.
46. Kocsis I, Treszl A, Vászárhelyi B, Role of erythropoietin in brain homeostasis, neurodevelopment and neuroprotection. Orv Hetil 2005; 146(50):2527-32.
47. Kalialis LV, Olsen NV. Erythropoietin - a new therapy in cerebral ischemia? Ugeskr Laeger 2003; 165(24):2477-81.
48. Siren, AL, Ehrenreich, H. Erythropoietin-a novel concept for neuroprotection. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2001; 251(4):179-84.
49. Rietbrock N, Staib AH, Loew D. Klinische Pharmakologie: Arzneitherapie. 4. Auflage, 2001; 262.
50. Widness JA, Veng-Pedersen P, Peters C, Pereira LM, Schmidt RL, Lowe LS. Erythropoietin pharmacokinetics in premature infants: developmental, nonlinearity, and treatment effects. J Applied Physiology 1996; 80(1):140-148
51. Carnielli VP, Da Rioli R, Montini G. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed 1998; 79(1):44-8.
52. Brugnara C, Chambers LA, Malynn E, Goldberg MA, Kruskall MS. Red blood cell regeneration induced by subcutaneous recombinant erythropoietin: iron-deficient erythropoiesis in iron-replete subjects. Blood 1993; 81(4):956-64.
53. Pathak A, Roth P, Piscitelli J, Johnson L. Effects of vitamin E supplementation during erythropoietin treatment of the anaemia of prematurity. Arch Dis Child Fetal and Neonatal Edition 2003; 88:324-328.
54. Brown MS, Shapiro H. Effect of protein intake on erythropoiesis during erythropoietin treatment of anemia of prematurity. J Pediatr 1996; 128:512-517.
55. Byts, N, Sirén, A-L. Erythropoietin: a multimodal neuroprotective agent (2009); Experimental & Translational Stroke Medicine 2009, 1:4.
56. Bartels C, Späte K; Krampe H, Ehrenreich, H: Novel strategies for neuroprotective/neuroregenerative treatment of multiple sclerosis. Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2008 1:193-206.
57. Hasselblatt M; Ehrenreich H; Sirén, A-L. The brain erythropoietin system and its potential for therapeutic exploitation in brain disease. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 2006; 18 (2) 132-138.

58. Sirén A-L, Radyushkin K, Boretius S, Kämmer D, Riechers C-C, Natt, O, Sargin D, Watanabe T, Sperling S, Michaelis T, Price J, Meyer B, Frahm J, Ehrenreich H. Global brain atrophy after unilateral parietal lesion and its prevention by erythropoietin. *Brain* 2006; 129:480-489.
59. Ehrenreich H. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol. Med.* 2002; 8:495-505.
60. Halperin DS, Wacker P, Lacourt G, et al. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study. *J Pediatr* 1990; 116:779-786.
61. Carnielli V, Montini G, Da Rioli R, Dall'Amico R, Cantarutti F. Effect of high doses of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992; 121:98-102.
62. Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamandi E, Tsantali C, Tsakiris D. In which neonates does early recombinant human erythropoietin treatment prevent anemia of prematurity? Results of a randomized, controlled study. *Pediatr Res* 1993; 34(5):675-9.
63. Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 1995; 95:1-8.
64. Meyer MP, Rous J, Carsons M. Recombinant erythropoietin and blood transfusion in selected preterm infants. *Proceedings of the European Society for Paediatric Research, Helsinki 2001; Abstract 36.*
65. Maier RF, Obladen M, Müller-Hansen I, et al. Recombinant erythropoietin (rhEPO) is effective in extremely low birth weight (ELBW) infants. *Proceedings of the European Society for Paediatric Research, Rhodes 2000; Abstract P12.*
66. Ohls RK, Ehrenkranz RA, Das A, Dusick AM, Yolton K, Romano E, Delaney-Black V, Papile L-A, Simon NP, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental Outcome and Growth at 18 to 22 Months' Corrected Age in Extremely Low Birth Weight Infants Treated With Early Erythropoietin and Iron. *Pediatr* 2004; 114(5):1287-1291.
67. Bierer R, Peceny MC, Hartenberger CH, Ohls, RK. Erythropoietin concentrations and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatrics* 2006; 118:635-640.
68. Strunk T, Hartel C, Schultz C. Does erythropoietin protect the preterm brain? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(4):364-366.
69. Yiş U, Kurul SH, Kumral A, Tuğyan K, Cilaker S, Yılmaz O, Genç S, Genç K. Effect of erythropoietin on oxygen-induced brain injury in the newborn rat. *Neuroscience Letters* 2008; 448(3):245-249.

70. Griesmaier E. Erythropoietin reduziert den Hirnschaden bei neugeborenen Mäusen in einem Tiermodell der humanen periventrikulären Leukomalazie. Hochschulschriften Innsbruck 2005, Leopold-Franzens-Universität.
71. Ehrenkranz L A, v Kohorn I. Anemia in the Preterm Infant: Erythropoietin versus Erythrocyte Transfusions - It's not that simple. Clin Perinatol 2009; 36:111-123.
72. Ohls, R K. Transfusion in the Preterm Infant. NeoReviews 2007; 8(9):377.
73. Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M. Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. Eur J Pediatr 1988; 147:399-404.
74. Jeter EK, Spivey MA. Red blood cell transfusions for selected neonatal and pediatric patients. In: Reid ME, Nance SJ. Red Cell Transfusion: A Practical Guide. Totowa: Humana Press Inc, 1998; 89-104.
75. Al-Kharfy T, Smyth J, Wadsworth L et al. Erythropoietin therapy in neonates at risk of having bronchopulmonary dysplasia and receiving multiple transfusions. J Pediatr 1996; 129(1):89-96.
76. Maier RF, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G, Halliday H, Versmold H, Moriette G, Jorch G, Verellen G, Semmekrot B, Grauel EL, Holland B, Wardrop C. The effect of epoetin beta on the need for transfusion in very low birth weight infants. New Engl J Med 1994; 330:11737-11738.
77. Maier RF, Obladen M, Müller-Hansen I, et al. Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1000 g. J Pediatr 2002; 141:8-15.
78. Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, Gleason C, Bifano E, Millard D, Davis C, Stevenson D, Alverson D, Simmons C, Brim M, Abels R, Phibbs R. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusion in very low birth weight preterm infants. J Pediatr 1995; 1-8.
79. Ohls R, Osborne K, Christensen R. Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with erythropoietin during their first two weeks of life: a randomized, placebo-controlled trial. J Pediatr 1995; 126(3):421-6.
80. Ohls R, Harcum J, Schibler K, et al. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Pediatr 1997; 131(5):661-5.
81. Ohls RK. Human recombinant erythropoietin in the prevention and treatment of anemia of prematurity. Paediatr Drugs 2002; 4:111-21.
82. Strauss RG. Managing the anemia of prematurity: red blood cell transfusions versus recombinant erythropoietin. Transfus Med Rev 2001; 15:213-23.

83. Zipursky A. Erythropoietin therapy for premature infants: cost without benefit? *Pediatr Res* 2000; 48:136.
84. Meyer MP, Sharma E, Carsons M. Recombinant erythropoietin and blood transfusion in selected preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:41-45.
85. Saizou C, Moriette G, Sauchez L. Erythropoietin and anemia in premature infants. *Arch Pediatr* 2004; 11:1516-20.
86. Franz AR, Pohlandt F. Red blood cell transfusions in very and extremely low birthweight infants under restrictive transfusion guidelines: Is exogenous erythropoietin necessary? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84:96-100.
87. Trentesaux AS, Egretau L, Santerne B, Morville P. Recombinant human erythropoietin in premature infants. Evaluation of a one year experience. *Arch Pediatr* 1999; 6:944-51.
88. Vamvakas EC, Strauss RG. Meta-analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rhHuEPO in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity. *Transfusion* 2001; 41:406-415.
89. Beeram MR, Krauss DR, Riggs MW. Red blood cell transfusion practices in very low birth weight infants in 1990s postsurfactant era. *J Natl Med Assoc* 2001; 93:405-9.
90. Maier RF, Sonntag J, Walka MM, et al. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr* 2000; 136:220-4.
91. Haiden N. Erythropoietin in Neonatology, *Montsschrift Kinderheilkunde*, 2007; 155(12):1131-1136.
92. Remuzzi G, Ingelfinger J R. Correction of Anemia - Payoffs and Problems; *N Engl J Med* 2006; 355(20):2144-6.
93. Singh A, Szczech L, Tay K, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 255(20):2085-98.
94. Aher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3):CD004868.
95. Brown M, Baron A, France E, et al. Association between higher cumulative doses of recombinant erythropoietin and risk of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2005; 10(2):143-9.

Romagnoli C, Zecca E, Gallini F, et al. Do recombinant erythropoietin and iron supplementation increase the risk of retinopathy of prematurity? *Eur J Pediatr* 2000; 159(8):627-8.

7 Anhang (Tabellenverzeichnis)

Tab. 1: Statistische Auswertung für den Hämatokritverlauf in der Gesamtpopulation

Gesamtpopulation		N	MW	SA	Min	Max	P-wert
Anfangs-Hkt (%)	keine Behandlung	82	0,50	0,05	0,3	0,6	0
	Transfusion	92	0,44	0,07	0,2	0,6	
	EPO	44	0,44	0,06	0,3	0,6	
	EPO und Transfusion	57	0,42	0,06	0,3	0,6	
letzter Hkt-Wert 2.-7. Tag	keine Behandlung	65	0,51	0,05	0,4	0,7	0,009
	Transfusion	79	0,48	0,06	0,3	0,7	
	EPO	22	0,47	0,04	0,4	0,6	
	EPO und Transfusion	54	0,48	0,06	0,3	0,8	
ΔHkt nach einer Woche	keine Behandlung	65	0,01	0,05	-0,1	0,2	0,001
	Transfusion	79	0,04	0,08	-0,2	0,3	
	EPO	22	0,03	0,04	-0,1	0,1	
	EPO und Transfusion	54	0,06	0,09	-0,2	0,4	
letzter Hkt-Wert 8.-28. Tag	keine Behandlung	55	0,39	0,05	0,3	0,6	0,015
	Transfusion	71	0,38	0,06	0,3	0,5	
	EPO	29	0,39	0,07	0,1	0,6	
	EPO und Transfusion	53	0,42	0,05	0,3	0,5	
ΔHkt nach einem Monat	keine Behandlung	55	-0,10	0,07	-0,3	0,1	0
	Transfusion	71	-0,05	0,08	-0,2	0,1	
	EPO	29	-0,05	0,08	-0,4	0,1	
	EPO und Transfusion	53	-0,00	0,07	-0,2	0,2	
letzter Hkt-Wert > 28.Tag	keine Behandlung	35	0,33	0,03	0,3	0,4	0
	Transfusion	69	0,33	0,04	0,3	0,4	
	EPO	23	0,39	0,07	0,3	0,7	
	EPO und Transfusion	44	0,37	0,05	0,3	0,5	
ΔHkt zur Entlassung	keine Behandlung	35	-0,17	0,05	-0,3	-0,1	0
	Transfusion	69	-0,10	0,08	-0,3	0,1	
	EPO	23	-0,05	0,09	-0,2	0,2	
	EPO und Transfusion	44	-0,04	0,06	-0,3	0,1	

Tab.2: Statistische Auswertung für den Hämatokritverlauf in der Risikogruppe I

< 28. SSW		N	MW	SA	Min	Max	p-Wert
Anfangs-Hkt (%)	keine Behandlung	2	0,49	0,12	0,4	0,6	0,289
	Transfusion	20	0,41	0,07	0,2	0,5	
	EPO EPO und Transfusion	11	0,44	0,06	0,4	0,6	
letzter Hkt-Wert 2.-7. Tag	keine Behandlung	2	0,49	0,05	0,5	0,5	0,619
	Transfusion	14	0,49	0,08	0,3	0,7	
	EPO EPO und Transfusion	8	0,46	0,02	0,4	0,5	
ΔHkt nach einer Woche	keine Behandlung	2	0,00	0,07	-0,1	0,1	0,327
	Transfusion	14	0,08	0,09	-0,1	0,3	
	EPO EPO und Transfusion	8	0,02	0,07	-0,2	0,1	
letzter Hkt-Wert 8.-28. Tag	keine Behandlung				0,4	0,4	0,011
	Transfusion	11	0,37	0,05	0,3	0,5	
	EPO EPO und Transfusion	11	0,45	0,05	0,4	0,5	
ΔHkt nach einem Monat	keine Behandlung	1	-0,05		-0,1	-0,1	0,038
	Transfusion	11	-0,04	0,07	-0,2	0	
	EPO EPO und Transfusion	11	0,00	0,09	-0,2	0,2	
letzter Hkt-Wert > 28.Tag	keine Behandlung				0,3	0,3	0,005
	Transfusion	11	0,34	0,04	0,3	0,4	
	EPO EPO und Transfusion	10	0,41	0,05	0,4	0,5	
ΔHkt zur Entlassung	keine Behandlung				-0,3	-0,3	0,003
	Transfusion	11	-0,07	0,06	-0,2	0	
	EPO EPO und Transfusion	10	-0,03	0,06	-0,2	0,1	

Tab.3: Statistische Auswertung für den Hämatokritverlauf in der Risikogruppe II

29.-32.SSW		N	MW	SA	Min	Max	p-Wert
Anfangs-Hkt (%)	keine Behandlung	42	0,50	0,05	0,4	0,6	0
	Transfusion	59	0,45	0,07	0,2	0,6	
	EPO	36	0,44	0,05	0,3	0,6	
	EPO und Transfusion	46	0,42	0,06	0,3	0,6	
letzter Hkt-Wert 2.-7. Tag	keine Behandlung	36	0,51	0,05	0,4	0,7	0,013
	Transfusion	52	0,47	0,06	0,3	0,6	
	EPO	21	0,47	0,48	0,4	0,6	
	EPO und Transfusion	46	0,48	0,07	0,3	0,8	
ΔHkt nach einer Woche	keine Behandlung	36	0,00	0,06	-0,1	0,2	0,002
	Transfusion	52	0,02	0,07	-0,2	0,2	
	EPO	21	0,02	0,03	-0,1	0,1	
	EPO und Transfusion	46	0,06	0,09	-0,1	0,4	
letzter Hkt-Wert 8.-28. Tag	keine Behandlung	34	0,4	0,05	0,3	0,6	0,436
	Transfusion	49	0,39	0,06	0,3	0,5	
	EPO	26	0,39	0,08	0,1	0,6	
	EPO und Transfusion	42	0,41	0,05	0,3	0,5	
ΔHkt nach einem Monat	keine Behandlung	34	-0,10	0,07	-0,3	0,1	0
	Transfusion	49	-0,05	0,08	-0,2	0,1	
	EPO	26	-0,05	0,08	-0,4	0,1	
	EPO und Transfusion	42	-0,00	0,06	-0,2	0,2	
letzter Hkt-Wert > 28.Tag	keine Behandlung	27	0,33	0,04	0,3	0,4	0
	Transfusion	48	0,33	0,04	0,3	0,4	
	EPO	11	0,39	0,08	0,3	0,7	
	EPO und Transfusion	23	0,37	0,04	0,3	0,5	
ΔHkt zur Entlassung	keine Behandlung	27	-0,17	0,05	-0,3	-0,1	0
	Transfusion	48	-0,12	0,07	-0,3	0,1	
	EPO	22	-0,05	0,09	-0,2	0,2	
	EPO und Transfusion	34	-0,05	0,06	-0,3	0,1	

Tab 4: Statistische Auswertung für den Hämatokritverlauf in der Risikogruppe III

> 32. SSW		N	MW	SA	Min	Max	p-Wert
Anfangs-Hkt (%)	keine Behandlung	38	0,49	0,05	0,3	0,6	0,002
	Transfusion	13	0,41	0,10	0,2	0,6	
	EPO	8	0,44	0,08	0,3	0,6	
	EPO und Transfusion						
letzter Hkt-Wert 2.-7. Tag	keine Behandlung	27	0,50	0,05	0,4	0,6	0,51
	Transfusion	13	0,48	0,05	0,4	0,6	
	EPO	1	0,49		0,5	0,5	
	EPO und Transfusion						
ΔHkt nach einer Woche	keine Behandlung	27	0,00	0,04	-0,1	0,1	0,001
	Transfusion	13	0,06	0,08	-0,1	0,2	
	EPO	1	0,04		-0,1	-0,1	
	EPO und Transfusion						
letzter Hkt-Wert 8.-28. Tag	keine Behandlung	20	0,38	0,04	0,3	0,5	0,556
	Transfusion	11	0,36	0,07	0,3	0,5	
	EPO	3	0,39	0,02	0,4	0,4	
	EPO und Transfusion						
ΔHkt nach einem Monat	keine Behandlung	20	-0,10	0,06	-0,3	0	0,157
	Transfusion	11	-0,04	0,10	-0,2	0,1	
	EPO	3	-0,04	0,07	-0,2	0	
	EPO und Transfusion						
letzter Hkt-Wert > 28.Tag	keine Behandlung	7	0,33	0,03	0,3	0,4	0,67
	Transfusion	10	0,33	0,03	0,3	0,4	
	EPO	1	0,37		0,4	0,4	
	EPO und Transfusion						
ΔHkt zur Entlassung	keine Behandlung	7	-0,16	0,03	-0,3	-0,2	0,047
	Transfusion	10	-0,08	0,10	-0,3	0,1	
	EPO	1	-0,07		-0,2	-0,2	
	EPO und Transfusion						

Tab. 5: Statistische Auswertung für den Hämoglobinverlauf in der Gesamtpopulation

Gesamtpopulation		N	MW	SA	Min	Max	P-wert
Anfangs-Hb (mmol/l)	keine Behandlung	56	10,41	1,46	7,1	14	0
	Transfusion	65	8,65	1,97	3,9	13	
	EPO	44	9,86	1,55	7	15	
	EPO und Transfusion	56	9,25	1,31	5,7	12	
letzter Hb-Wert 2.-7. Tag	keine Behandlung	29	10,82	1,40	8,9	14	0,284
	Transfusion	39	10,26	1,83	6,1	14	
	EPO	22	10,95	1,52	8,9	16	
	EPO und Transfusion	53	10,65	1,18	7,1	13	
ΔHb nach einer Woche	keine Behandlung	29	0,41	0,90	-1,8	2,1	0,003
	Transfusion	39	1,61	2,26	-4,9	4,9	
	EPO	22	1,09	0,86	-1	2,3	
	EPO und Transfusion	53	1,40	1,72	-3,2	4,1	
letzter Hb-Wert 8.-28. Tag	keine Behandlung	22	8,68	1,19	6,9	11	0,014
	Transfusion	33	8,25	1,47	5,7	11	
	EPO	25	8,83	1,17	6,5	12	
	EPO und Transfusion	52	9,18	1,18	6	12	
ΔHb nach einem Monat	keine Behandlung	22	-1,72	1,29	-3,9	0,5	0
	Transfusion	33	-0,39	1,71	-4,6	3,1	
	EPO	25	-1,02	1,78	-7,4	1	
	EPO und Transfusion	52	-0,06	1,42	-3,3	3	
letzter Hb-Wert > 28. Tag	keine Behandlung	10	6,87	0,94	6,1	8,8	0
	Transfusion	40	6,83	0,97	4,7	9,4	
	EPO	21	8,02	0,72	6,2	9,4	
	EPO und Transfusion	43	8	1,06	5,8	10	
ΔHb zur Entlassung	keine Behandlung	10	-0,39	1,79	-7,3	-1,2	0
	Transfusion	39	-1,43	1,90	-5,9	2,2	
	EPO	21	-2,06	1,50	-4,7	0,6	
	EPO und Transfusion	43	-1,42	1,39	-5,3	1,5	

Tab. 6: Statistische Auswertung für den Hämoglobinverlauf in der Risikogruppe I

< 28. SSW		N	MW	SA	Min	Max	p-Wert
Anfangs-Hb (mmol/l)	keine Behandlung	0	13,5	3,39	8,7	14	0,48
	Transfusion	14	8,23	1,82	4,1	10	
	EPO	0					
Anfangs-Hb (mmol/l)	EPO und Transfusion	10	9,74	1,46	7,6	12	0,391
	keine Behandlung	0	13,5		14	14	
	Transfusion	5	11	2,98	6,3	14	
Anfangs-Hb (mmol/l)	EPO	0					0,477
	EPO und Transfusion	7	10,42	0,93	9,1	12	
	keine Behandlung	0			0	0	
Anfangs-Hb (mmol/l)	Transfusion	5	2,77	2,48	-1,3	4,9	0,018
	EPO	0					
	EPO und Transfusion	7	0,68	1,85	-3,2	2,7	
Anfangs-Hb (mmol/l)	keine Behandlung	0					0,172
	Transfusion	4	-0,36	1,08	-2,5	0	
	EPO	0					
Anfangs-Hb (mmol/l)	EPO und Transfusion	10	0,01	1,64	-3,1	2,4	0,007
	keine Behandlung	0			6,2	6,2	
	Transfusion	6	6,51	1,03	4,7	7,3	
Anfangs-Hb (mmol/l)	EPO	0					0,003
	EPO und Transfusion	9	8,64	1,17	7,3	10	
	keine Behandlung	0			-7,3	-7,3	
Anfangs-Hb (mmol/l)	Transfusion	5	-1,72	1,15	-2,3	0	0,003
	EPO	0					
	EPO und Transfusion	9	-1,1	1,36	-3,9	0,4	

Tab. 7: Statistische Auswertung für den Hämoglobinverlauf in der Risikogruppe II

29.-28.SSW		N	MW	SA	Min	Max	p-Wert
Anfangs-Hb (mmol/l)	keine Behandlung	21	10,13	1,36	7,1	13	0
	Transfusion	40	8,66	1,78	3,9	13	
	EPO	36	9,84	1,56	7	15	
	EPO und Transfusion	46	9,14	1,27	5,7	12	
letzter Hb-Wert 2.-7. Tag	keine Behandlung	12	10,55	1,18	8,9	13	0,476
	Transfusion	25	10,26	1,75	6,1	14	
	EPO	21	10,9	1,54	8,9	16	
	EPO und Transfusion	46	10,69	1,22	7,1	13	
ΔHb nach einer Woche	keine Behandlung	12	0,41	0,71	-0,6	1,7	0,011
	Transfusion	25	1,6	2,06	-3,9	4,2	
	EPO	21	1,06	0,85	-1	2,3	
	EPO und Transfusion	46	1,55	1,65	-2,4	4,1	
letzter Hb-Wert 8.-28. Tag	keine Behandlung	11	8,65	1,44	7,1	11	0,173
	Transfusion	22	8,31	1,41	5,7	11	
	EPO	23	8,86	1,21	6,5	12	
	EPO und Transfusion	42	9,05	1,15	6	12	
ΔHb nach einem Monat	keine Behandlung	11	-1,48	1,31	-3,6	0,5	0,01
	Transfusion	22	-0,34	1,91	-4,6	3,1	
	EPO	23	-0,97	1,81	-7,4	1	
	EPO und Transfusion	42	-0,09	1,39	-3,3	3	
letzter Hb-Wert > 28. Tag	keine Behandlung	5	6,42	0,23	6,1	6,7	0
	Transfusion	27	6,79	0,82	5,6	8,9	
	EPO	20	8,01	0,73	6,2	9,4	
	EPO und Transfusion	34	7,83	0,98	5,8	9,7	
ΔHb zur Entlassung	keine Behandlung	5	-3,71	1,32	-6,4	-2,8	0,004
	Transfusion	27	-1,86	1,95	-5,9	2,2	
	EPO	20	-1,83	1,46	-4,7	0,6	
	EPO und Transfusion	34	-1,30	1,42	-5,3	1,5	

Tab. 8: Statistische Auswertung für den Hämoglobinverlauf in der Risikogruppe III

> 32. SSW		N	MW	SA	Min	Max	p-Wert
Anfangs-Hb (mmol/l)	keine Behandlung	33	10,54	1,44	7,1	14	0,67
	Transfusion	11	9,17	2,74	4,8	13	
	EPO	8	9,52	1,55	7,2	13	
	EPO und Transfusion						
letzter Hb-Wert 2.-7. Tag	keine Behandlung	16	10,85	1,45	8,9	14	0,348
	Transfusion	9	10,12	1,46	7,9	12	
	EPO	1	11,9		12	12	
	EPO und Transfusion						
ΔHb nach einer Woche	keine Behandlung	16	0,31	1,05	-1,8	2,1	0,311
	Transfusion	9	0,95	2,82	-4,9	3,8	
	EPO	1	2,38		-0,6	-0,6	
	EPO und Transfusion						
letzter Hb-Wert 8.-28. Tag	keine Behandlung	11	8,718	0,96	6,9	11	0,828
	Transfusion	7	8,3	1,97	5,9	11	
	EPO	2	8,55	0,91	7,9	9,2	
	EPO und Transfusion						
ΔHb nach einem Monat	keine Behandlung	11	-1,82	1,32	-3,9	0	0,619
	Transfusion	7	-0,87	1,47	-2,9	0,9	
	EPO	2	-0,97	1,55	-3,3	-1,1	
	EPO und Transfusion						
letzter Hb-Wert > 28. Tag	keine Behandlung	4	7,6	1,17	6,2	8,8	0,711
	Transfusion	7	7,25	1,39	5,8	9,4	
	EPO	1	8,4		8,4	8,4	
	EPO und Transfusion						
ΔHb zur Entlassung	keine Behandlung	4	-2,95	1,31	-4,3	-1,2	0,422
	Transfusion	7	-1,92	2,32	-5,2	1	
	EPO	1	-1,12		4,1	-4,1	
	EPO und Transfusion						

Tab. 9: Statistische Auswertung für den Retikuloeytenverlauf in der Gesamtpopulation

Gesamtpopulation		N	MW	SA	Min	Max	p-wert
Anfangs RRet-Wert (°%)	keine Behandlung	43	30,23	25,01	5	103	0
	Transfusion	70	23,27	20,48	1	98	
	EPO	30	45,1	22,41	2	90	
	EPO und Transfusion	45	57,36	65,25	10	450	
letzter RRet-Wert 2.-7. Tag	keine Behandlung	2	48	48,08	14	82	0,759
	Transfusion	7	32,43	24,84	5	69	
	EPO	1	6,7		7	7	
	EPO und Transfusion	4	49	57,17	5	132	
letzter RRet-Wert 8.-28. Tag	keine Behandlung	24	18,96	11,56	5	53	0
	Transfusion	36	21,11	15,43	4	67	
	EPO	13	52,77	21,91	14	90	
	EPO und Transfusion	26	72,54	93,62	10	450	
letzter RRet-Wert > 28. Tag	keine Behandlung	27	30,33	17,1	0	68	0
	Transfusion	61	21,95	12,76	3	48	
	EPO	18	42,56	18,67	2	88	
	EPO und Transfusion	35	54,69	22,6	26	156	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ELBW	Extremely-Low-Birth-Weight (Frühgeborene < 1000 g)
FG	Frühgeborenes
GG	Geburtsgewicht
Hb	Hämoglobin
Δ Hb	Delta-Hb: Hb-Differenz im Vergleich zum Ausgangswert
Hkt	Hämatokrit
Δ Hkt	Delta-Hkt: Hkt-Differenz im Vergleich zum Ausgangswert
k.B.	keine Behandlung
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten
n.s.	nicht signifikant
rhEPO	rekombinantes Erythropoetin
RG	Risikogruppe
RRet	Relative Retikulozyten
SA	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TG	Therapiegruppe
VLBW	Very-Low-Birth-Weight (Frühgeborene < 1500 g)

Thesen zu Dissertation

- I. Das erythropoetische System bei Frühgeborenen ist durch funktionelle Unreife gekennzeichnet. Dies hat negative Konsequenzen für die postnatale Akutsituation. Die in Tagen und Wochen gemessene mittel- und langfristige Prognose ist durch komplizierte Adaptationsprozesse der Blutbildung an das extrauterine Leben gekennzeichnet.
- II. Eine alleinige Eisentherapie ist für eine bedarfsgerechte Erythropoese zur Prävention einer Frühgeborenenanämie nicht ausreichend, insbesondere bei Frühgeborenen mit niedrigem Gestationsalter
- III. Die ausschließliche Prävention und Therapie der Frühgeborenenanämie durch Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten ist besonders auf Grund infektiologischer und metabolischer aber auch auf Grund logistischer Probleme nicht optimal.
- IV. Die alleinige oder in Kombination mit Erythrozytentransfusionen durchgeführte Applikation von rekombinantem Erythropoetin (rhEPO) ist zur Prävention und Therapie der Frühgeborenenanämie eine Alternative zur bisherigen singulären Transfusionsstrategie.
- V. Der klinikinterne Vergleich unterschiedlicher Behandlungsregimes in zeitlicher Abfolge ist eine notwendige Maßnahme in der neonatologischen Qualitätskontrolle. Dies trifft auch auf die Situation der Erythropoese während des gesamten Behandlungszyklus zu.
- VI. Eine rhEPO-Therapie ist einer alleinigen Transfusionstherapie bei Kindern > 32. vollendeter SSW überlegen. Im Vergleich zur Transfusionstherapie zeigt sich ein nahezu ähnlicher Laborwertverlauf. Eine Transfusionstherapie birgt kein besseres Therapieergebnis, allerdings ein höheres Risiko unerwünschter Nebenwirkungen.

- VII. Eine Kombination aus der frühen Applikation von Erythropoetin und der Verabreichung von Erythrozytenkonzentrat ist aufgrund geringerer Laborwertschwankungen und gleichmäßigem Laborwertabfalls ohne einen risikoreichen akuten Abfall der Laborparameter („Kurvenknick“) die favorisierte Therapievariante bei Kindern im Gestationsalter der vollendeten < 32. SSW. Der „Kurvenknick“ repräsentiert dabei lediglich den Laborwertverlauf, ohne dass Aussagen über das klinische Outcome der Patienten möglich wären.
- VIII. Im Vergleich zur alleinigen Transfusion zeigt die Erythropoetintherapie bei Frühgeborenen im Alter der 28.-32. vollendeten SSW einen ähnlichen bis leicht günstigeren Laborwertverlauf und ist daher auch bei Patienten mit diesem Gestationsalter eine gangbare Alternative.
- IX. Die Intensität der Behandlung der Frühgeborenenanämie ist umgekehrt proportional zum Ausgangswert: Je niedriger die Blutwerte zur Geburt, desto mehr Therapiemöglichkeiten werden in Anspruch genommen.
- X. Die Intensität der Behandlung der Frühgeborenenanämie ist grundsätzlich umgekehrt proportional zum Gestationsalter. Je niedriger dies ist, desto mehr Therapiemöglichkeiten werden in Anspruch genommen.
- XI. Eine Therapie mit Erythropoetin zur Prävention und Behandlung der Frühgeborenenanämie ist effektiv und sinnvoll. Aufgrund seines Effekts der Stabilisierung der Blutparameter mit konsekutiv günstigem Entlassungswert trägt es wesentlich zur Optimierung der Sauerstoffversorgung des peripheren Gewebes und damit zu einem günstigen Krankheitsverlauf bei.
- XII. Die Therapie mit Erythrozytenkonzentraten ist bei Hochrisikopatienten und in bestimmten hypoxämischen Situationen unentbehrlich, denn nur diese können drastischen Hkt- u. Hb-Abfällen, die auch unter Erythropoetingabe apparent sind, entgegentreten.

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst und andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht verwendet habe.

Strausberg, den 01.01.2010

Theresa Warne

Lebenslauf

Der Lebenslauf wird in der elektronischen Version nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Professor Dr. med. Michael Radke für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, für die jederzeit zur Verfügung stehende allseitige Unterstützung und für seine Geduld bis zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Großer Dank gebührt Herrn Dr. Wilko Weichert, der nicht nur mit seinen umfassenden statistischen Kenntnissen, sondern auch mit zahlreichen Ideen und Interpretationen zur Konzeption der Arbeit beitrug. Seine konstruktive und freundschaftliche Unterstützung haben wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Herrn Dr. Fehlandt möchte ich für seine Hilfe und Ratschläge in neonatologischem Fachwissen herzlich danken. Auch beim Korrekturlesen stand er mir unterstützend zur Seite.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die mich in jedweder Hinsicht unterstützten und motivierten und mir dadurch Studium und auch diese Arbeit ermöglichten.

Ein herzliches Dankeschön geht an meinen Ehemann. Er war es, der mir immer wieder den Rücken freihielt, um voranzukommen. Auf seine Unterstützung bei der Betreuung unserer gemeinsamen 5 Kinder und seine Geduld bis zur Beendigung der Arbeit habe ich mich immer wieder verlassen können.

Theresa Warne

